

- P. 1118 Où en est-on 5 ans après ?
- P. 1122 Le traitement hormonal substitutif par voie percutanée
- P. 1124 Risques vasculaires
- P. 1126 Bouffées de chaleur
- P. 1131 Risques carcinologiques
- P. 1133 Ostéoporose
- P. 1137 Risques cognitifs

Et sur le web :  
Interview  
du Dr G. Plu-Bureau

# DOSSIER



## Que reste-t-il du traitement hormonal substitutif de la ménopause ?

**Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du Dr Geneviève Plu-Bureau**, unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, 75004 Paris, université Paris-Descartes, Inserm UMR-S 1018, 94807 Villejuif. [genevieve.plu-bureau@htd.aphp.fr](mailto:genevieve.plu-bureau@htd.aphp.fr)

Les recommandations de prudence de l'Afssaps concernant l'utilisation du THM, relayées de façon impressionnante par les médias, ont abouti à une diminution drastique des prescriptions et de l'utilisation du THM par les femmes des pays développés, et particulièrement en France. D'après le rapport de l'Afssaps sur le THM, 40 % des femmes à l'âge de

la ménopause étaient traitées à la fin des années 1990 et au début des années 2000 ; après la publication de l'étude randomisée américaine en 2002, une décroissance progressive s'est amorcée qui s'est accélérée après 2004.<sup>1</sup> Où en est-on actuellement, en particulier en France où la voie transdermique est préférée à la voie orale ?

## ÉTAT DES LIEUX

## Où en est-on après 5 ans de réduction des prescriptions du THM ?

Anne Gompel

Unité de gynécologie endocrinienne, Hôtel-Dieu de Paris, université Paris-Descartes, 75181 Paris Cedex 4. anne.gompel@hfd.aphp.fr

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) a été prescrit de manière assez importante aux femmes récemment ménopausées jusqu'à la publication de l'essai WHI en 2002.<sup>1</sup> Son utilisation était fondée sur son efficacité à contrôler les signes climatiques, sur son impact positif sur la qualité de vie, et sur la prévalence plus faible des maladies coronariennes chez les femmes traitées. Les essais randomisés de la *Women's Health Initiative* (WHI) n'ont pas permis dans leur publication initiale de confirmer cet effet préventif des traitements américains sur les maladies cardiovasculaires.<sup>2</sup> Malgré le fait que les femmes incluses dans ces essais étaient considérablement plus âgées que celles habituellement traitées en première intention à la ménopause et avaient des facteurs de risque artériel parfois très importants, que les traitements étaient

donnés à des doses qui n'étaient adaptées ni à l'âge de ces femmes ni à leurs facteurs de risque, qu'il s'agissait de traitements non utilisés en France en raison de leur effets prothrombotiques, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a considéré que les conclusions de ces études pouvaient être étendues aux produits utilisés en France du fait d'une balance bénéfices-risques négative : pas de protection cardiovasculaire, augmentation du risque de cancer du sein associé aux THM.

Ces nouvelles recommandations ont eu un impact certain sur le nombre de femmes utilisatrices du THM. Mais dans quelle proportion ?

## Où en est-on ?

Les prévalences d'utilisation peuvent être déduites des chiffres de vente des médicaments principalement utilisés

dans le traitement de la ménopause (estrogènes et progestatifs) ; ces traitements sont également prescrits chez les femmes en aménorrhée d'autre origine ou dans un contexte de troubles du cycle, mais cela est très minoritaire (surtout en ce qui concerne les estrogènes).

## Une nette diminution des ventes de produits estrogéniques

Entre 2002 et 2008, on note une diminution des ventes de produits estrogéniques de 67 % (fig. 1) ; cependant, cela ne veut pas obligatoirement dire que seulement 33 % des femmes précédemment traitées le sont encore. Selon les recommandations de l'Afssaps publiées en 2003 et réactualisées en 2006,<sup>3</sup> le « THS » devenu THM est autorisé chez les femmes symptomatiques « pour la durée la plus courte possible aux doses les plus faibles possible ». Dans les recommandations de

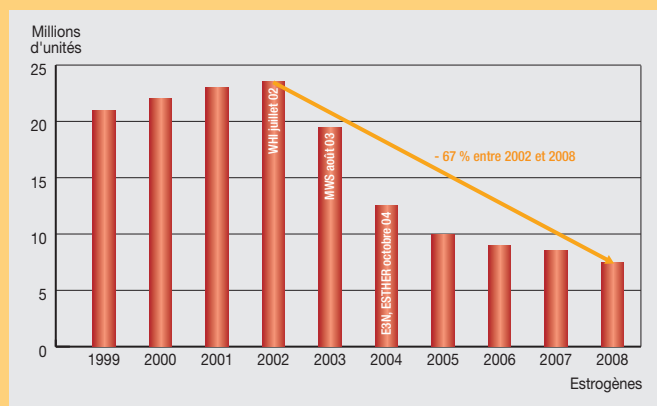


FIGURE 1 Diminution des ventes d'estrogènes. Source : GERS, fournie par le Dr Thébaud, laboratoires Besins.

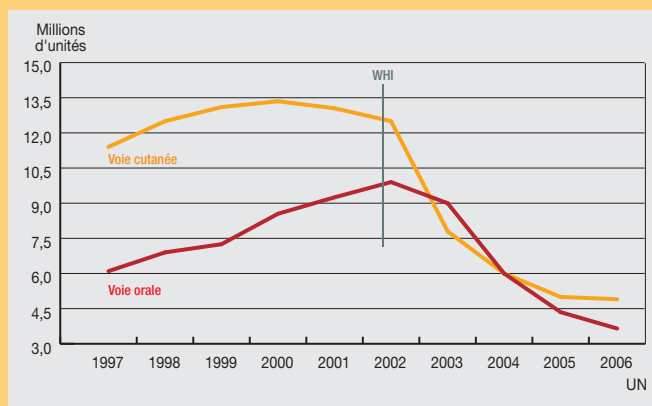


FIGURE 2 Évolution des prescriptions d'estrogènes depuis la publication de l'essai WHI. Source : Pharmagers, fournie par le Dr Thébaud, laboratoires Besins.

l'Affsaps ne subsiste que l'utilisation pour traiter les signes climatériques. L'indication dans l'ostéoporose est en deuxième ligne s'il n'y a pas de symptômes climatériques gênants et après avoir épuisé les alternatives bien que les estrogènes aient démontré leur efficacité antifracturaire, y compris dans l'essai WHI.

### Des doses plus faibles, des traitements plus courts, des médicaments différents

Les doses prescrites d'estrogènes et de progestatifs ayant été réduites, il est possible que la diminution du nombre des femmes traitées soit moins importante que les – 67 % de la figure 1. Il n'existe actuellement à notre connaissance aucune donnée pour connaître la durée moyenne de traitement. La médiane de traitement étant auparavant de 3 ans, et les recommandations actuelles étant de traiter le moins longtemps possible avec des doses aussi faibles que possible, il est vraisemblable, mais pas certain, que la durée de traitement soit encore plus courte en moyenne qu'auparavant. Une publication récente utilisant les données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés rapporte une baisse d'utilisation de respectivement 33 %, 34 % et 38 % pour les femmes de 50-54, 55-64 et 65-74 ans. Moins de 15 % des femmes de 50-55ans sont actuellement traitées.<sup>4</sup>

Pour ce qui est de la qualité des médicaments utilisés, une modification a été notée concernant le type d'estrogènes prescrits (ainsi que les quantités) : on observe au cours du temps une diminution de prescription de l'estradiol par voie orale, et par voie extradiigestive (avec une prédominance de cette voie) [fig. 2].

La nature des progestatifs prescrits a évolué vers une prescription prédominante de progestérone micronisée et de dydrogestérone (fig. 3).

Ces modifications thérapeutiques ont été la conséquence de publications françaises suggérant que le traitement par estradiol et progestérone micronisée était associé à un risque mammaire plus faible,<sup>5</sup> et rapportant un surrisque de thrombose veineuse profonde avec l'estradiol par voie orale et non par voie extradiigestive.<sup>6</sup>

### Quel est l'impact de ces modifications ?

Le retentissement de ces modifications n'est pas encore évalué, que ce soit en termes de diminution des pathologies associées à la prise du THM selon les données américaines (affections cardiovasculaires, cancers du sein, thromboses veineuses), ou en termes d'augmentation des pathologies moindres avec ce traitement (cancers du côlon, fractures ostéoporotiques). Il n'est cependant pas

non plus acquis que les résultats obtenus lors des essais de la WHI soient intégralement observés dans la population française qui a des niveaux de risque différents (moins d'obésité, prévalence plus faible de maladies cardiovasculaires), et qui utilise des produits différents (estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone dont les risques métaboliques et vasculaires sont différents, en particulier les risques veineux).

### Le suivi gynécologique

Il était favorisé par le THM et les prescriptions à renouveler. Une étude américaine a montré que les femmes qui avaient arrêté le THM faisaient moins de mammographies que celles qui le poursuivaient.<sup>7</sup> C'est aussi l'expérience pratique de nos consultations où les femmes qui ont arrêté ne consultent plus annuellement mais plutôt tous les 2 ans, voire moins ; il n'existe cependant pas de données pour valider cette constatation en France.

L'observation d'une modification d'incidence d'une pathologie donnée en parallèle à des modifications de comportement d'une population (baisse du THM) ne doit cependant pas forcément faire conclure à un lien de causalité entre les deux observations ; elles peuvent ne pas être liées mais dues au hasard. En effet, de nombreux facteurs peuvent concourir à des variations d'in-

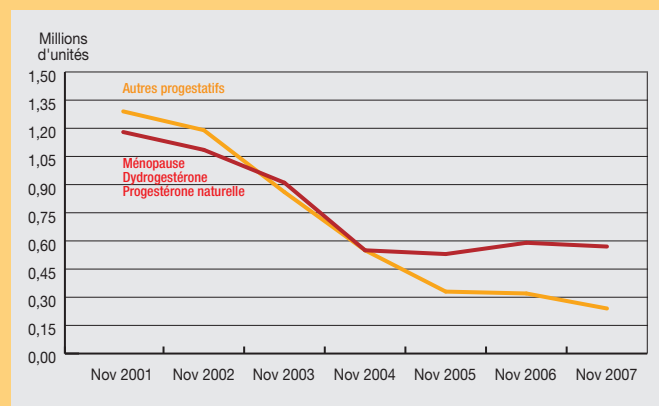


**FIGURE 3** Évolution des prescriptions de progestatifs de synthèse et de progestérone. Source : IMS Dorema fournie par le Dr Thébaud, laboratoires Besins.

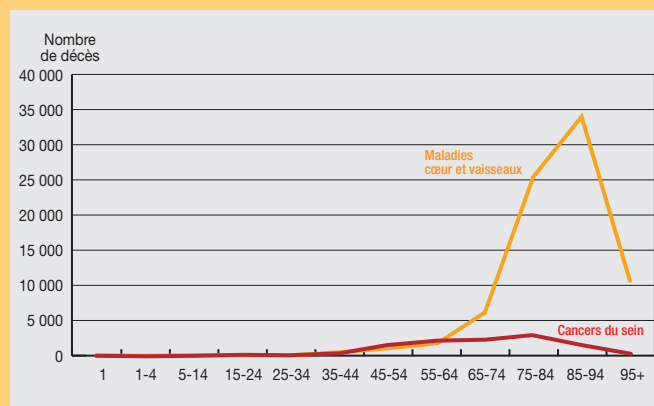


**FIGURE 4** Décès par maladies cardiovasculaires et cancer du sein. Sources : Organisation mondiale de la santé [OMS] et Institut de veille sanitaire [InVS].

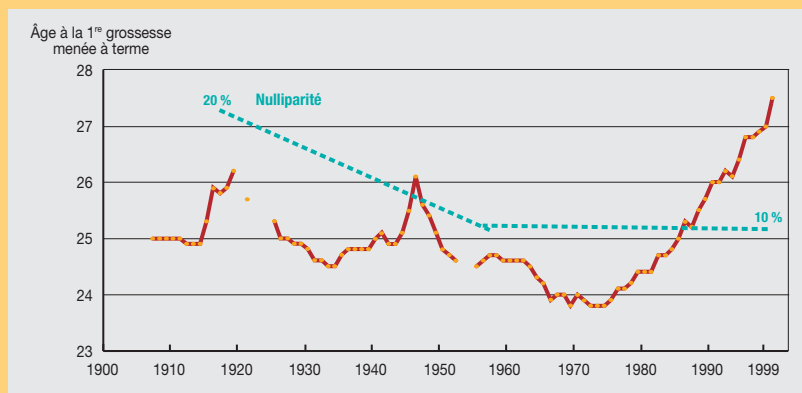


**FIGURE 5 Âge à la première grossesse menée à terme et nulliparité.** Source : Insee et d'après Toulemon. Population et Sociétés, 2001.

cidence ; en France, l'existence de registres reste limitée à une partie minoritaire de la population et la disposition de données est retardée de plusieurs années, il est donc difficile d'établir un lien de cause à effet entre les changements de comportement et les variations de fréquence des maladies.

### Un impact faible sur les maladies cardiovasculaires

Les données les plus récentes en France datent de 2008. Elles montrent que la mortalité et l'incidence de ces maladies diminuent régulièrement depuis la fin des années 1970 ; la mortalité est la plus basse des pays développés pour les femmes : 31 % des décès féminins peuvent être imputés aux maladies cardiovasculaires en France, mais moins de 4/100 000 décès surviennent chez les femmes de moins de 65 ans par maladies coronariennes, soit 11 % des décès en 2008 (<http://www.ehnheart.org/cdv-statistics>). Le taux de décès par cancer du sein chez les femmes est de 4,4 %. Cependant, ce taux est plus élevé que celui des décès par maladies cardiovasculaires chez les femmes de moins de 65 ans, puisqu'en 2005, en France, 3 572 femmes sont décédées de maladies cardiovasculaires alors que 4 183 sont décédées d'un cancer du sein (fig. 4).

Le THM exerce peut-être un effet protecteur sur la survenue de maladies coro-

nariennes. Les réanalyses de l'essai WHI ont suggéré que chez les femmes ayant pris le THM tôt après leur ménopause il y avait « peut-être » une diminution des coronaropathies.<sup>8</sup> Il n'y a aucune donnée française pour suggérer que l'arrêt massif du THM a été suivi d'une augmentation des maladies cardiovasculaires. Compte tenu de la très faible fréquence de ces accidents dans la population française à l'âge du THM, il est peu probable qu'un effet d'amplitude limitée puisse être noté.

### Moins de cancers du sein ?

L'incidence du cancer du sein étant la plus importante, des fluctuations pourraient peut-être être ressenties. De nombreuses publications ont rapporté une baisse d'incidence des cancers du sein depuis « la baisse drastique d'utilisation des THM ». Une première étude<sup>9</sup> a montré une baisse de l'incidence de 6,7 % en 2003, suivie d'une baisse supplémentaire de 8 % par an ; cette baisse concernait les tumeurs exprimant le récepteur des estrogènes (ER+) et les femmes de plus de 50 ans. Cette étude était fondée sur les données des registres américains (*Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] cancer registries*) concernant à peu près 13 % de la population américaine. Des publications ultérieures utilisant aussi les données SEER ont cependant mon-

tré que la baisse avait débuté en 1997-1998 (donc avant la publication de l'essai WHI [été 2002]) et que les femmes de 45 ans et plus et les tumeurs ER- étaient aussi concernées,<sup>10,11</sup> suggérant qu'il existait d'autres causes à cette relative baisse d'incidence comme un effet de saturation du dépistage.<sup>12</sup> Utilisant une autre source d'information, la *Kaiser Permanente* (cohorte du nord-ouest des États-Unis)<sup>13</sup> a confirmé des variations d'incidence du cancer du sein et de prescriptions du THM, mais a montré qu'une diminution de 4 % des femmes ayant un dépistage mammographique entre 2000 et 2004 correspondait aux 4 % de diminution des taux de cancers.<sup>12</sup> D'autres pays ont rapporté une baisse de l'incidence des cancers du sein depuis 2002 (France,<sup>13</sup> Australie<sup>14</sup>), mais le Canada,<sup>15</sup> la Norvège<sup>16</sup> et l'Écosse<sup>17</sup> n'ont pas noté de variations d'incidence.

Mais d'autres facteurs peuvent faire varier cette incidence comme, d'une part, les pratiques de dépistage, d'autre part, les facteurs de risque des cancers comme nous venons de le montrer.<sup>18</sup>

### Impact du dépistage

En France, en particulier, les pratiques de dépistage ont varié avec un développement progressif du dépistage organisé qui n'a été généralisé qu'à partir de 2004, et surimposition du dépistage individuel au dépistage organisé. Il semble que la mise en place du dépistage organisé ait permis de toucher une petite proportion de femmes qui n'y avaient pas accès jusque-là, essentiellement des femmes âgées. Lorsque le dépistage se met en place, il y a d'abord une augmentation du nombre de cancers diagnostiqués, puis une période de diminution, et enfin une stabilisation à un taux moyen.<sup>19</sup> Les fluctuations récemment enregistrées des diagnostics de cancer du sein pourraient donc être, au moins en partie, dues à ce phénomène.

### Des facteurs de risque différents dans les nouvelles générations

Cette diminution (à confirmer sur un temps plus long) pourrait aussi être due

à des variations d'importance de facteurs de risque moins prégnants sur la génération de femmes qui arrivent à 50-60 ans actuellement (nées en 1950-1960).

L'âge à la première grossesse menée à terme a brusquement reculé à partir des années 1980, alors qu'il avait été relativement stable les 100 années précédentes, ainsi que le nombre moyen d'enfants, alors que la nulliparité a baissé de moitié à partir de 1960 (fig. 5). La variation de ces facteurs suggérerait donc plutôt une diminution de l'incidence pour les femmes ayant plus de 50 ans.

La consommation d'alcool a diminué de 39 % depuis 1960 (sources : *World drink Trends* et IREB 2003) en France, ce qui devrait également être associé à une baisse de l'incidence du cancer du sein.

Enfin l'obésité, en croissance actuellement, n'a commencé à augmenter que depuis la fin des années 1980 (source : OMS).

## Conclusion

Si la baisse d'utilisation des THM est associée à une baisse des cancers du sein par arrêt d'un petit effet promo-

teur, ce qui est par ailleurs une bonne nouvelle, elle n'est certainement pas le seul facteur, d'autres paramètres ayant concouru à cet effet depuis les années 1997-1998, ce qu'on observe aussi en France. En revanche, les conséquences de l'arrêt des THM sur l'incidence du cancer du côlon (dont l'incidence est diminuée par le THM selon l'essai WHI, ce qui vient d'être confirmé dans la *California Teachers Study*),<sup>20</sup> des maladies cardiovasculaires, des fractures et de la qualité de vie chez les femmes de plus de 50 ans n'ont pas été évaluées. L'affirmation politiquement correcte « les hormones donnent le cancer » mérite d'être pondérée afin de rechercher le meilleur rapport bénéfices-risques pour chacune de nos patientes. La décroissance brutale des THM provoquée par une campagne médiatique sans égale a sans doute contribué en partie à la baisse des cancers du sein sans que l'amplitude de cette baisse soit scientifiquement évaluée. Les autres conséquences bénéfiques ou perverses de ces arrêts n'ont pas encore été décrites. Le seront-elles un jour ? •

## SUMMARY Which situation for HRT in France 5 years after the decrease in their use?

Following the publication of the WHI randomized trial in 2002, a drastic decrease in Hormone Replacement Therapy (HRT) was observed due to an incredible publicity of the results of this trial and new recommendations from the drug agencies. The consequences of these rapid and important prescriptions of HRT are still not fully evaluated. A decrease in breast cancer incidence was however reported and discussed through over western countries. We present herein the actual types of HRT treatment used in France and report our interpretation of the decrease of breast cancer incidence.

## RÉSUMÉ Où en est-on en France après 5 ans de réduction des prescriptions du THM ?

La publication en 2002 de l'essai randomisé sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) combiné américain, la *Women Health Initiative*, a été suivie, d'une part de publications précisant certains points (effet bénéfique sur les maladies cardiovasculaires pour les femmes de 50-60 ans ?), d'autre part d'un relais médiatique sans précédent qui ont abouti, avec des recommandations des agences de régulation, à une baisse drastique de l'utilisation des THM. Les conséquences de ces arrêts massifs ne sont pas encore évaluées. Seule une baisse de l'incidence des cancers du sein est rapportée par une série d'articles et discutée par d'autres. Nous présentons un état actuel du type de traitements prescrits en France et discutons l'interprétation de la baisse rapportée d'incidence du cancer du sein.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises : Novartis (travaux scientifiques, conférences), Bayer Schering (conférences), HRA-Pharma (travaux scientifiques), Shire (travaux scientifiques et activités de conseil), Behring (activités de conseil).

## RÉFÉRENCES

1. Afssaps. Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Caractéristiques de l'utilisation en France. Effets sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France. Propositions d'études complémentaires, 2005. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. Afssaps. Mise au point. Le traitement hormonal de la ménopause, 2006. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
4. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2010 Aug 2. [Epub ahead of print].
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
6. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
7. Caan B, Habel L, Quesenberry C, Kushi L, Herrinton L. Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:597-8.author reply 9.
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama* 2007;297:1465-77.
9. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
10. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2773-80.
11. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R28.
12. Glass AG, Lacey JV, Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152-61.
13. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France: un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008;95:11-5.
14. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008;188:641-4.
15. Kiewer EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2007;357:509-10.author reply 13.
16. Zahl PH, Maehlen J. A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2007;357:510-1.author reply 3.
17. Vaidya JS. Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:598-9.author reply 9.
18. Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:268-76.
19. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1817-8.author reply 9.
20. DeLellis Henderson K, Sullivan-Halley J, Ma H, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer. The California teachers study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-25.

## UNE EXCEPTION FRANÇAISE

## Le traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie percutanée

## Geneviève Plu-Bureau

Unité de gynécologie endocrinienne,  
hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, 75004 Paris,  
université Paris-Descartes, Inserm UMR-S 1018,  
94807 Villejuif.  
genevieve.plu-bureau@hfd.aphp.fr

L'histoire du traitement hormonal de la ménopause (THM) est longue et semée de multiples rebondissements.<sup>1</sup> Les premiers traitements apparurent sur le marché dans les années 1940 et consistaient en estrogènes conjugués dérivés d'urines de jument utilisées par voie orale.

En France, les premiers traitements n'arrivèrent qu'au cours des années 1970, et une spécificité française se dégagea très rapidement : les Prs Félix Jayle et Pierre Mauvais-Jarvis conceptualisant l'administration de 17-bêta-estradiol par voie percutanée à l'aide d'un gel officiellement commercialisé en 1975. L'essor de la voie percutanée sera poursuivi par la création en 1988 de dispositifs transdermiques (patch). La prise en charge en France a toujours été très différente de celle préconisée aux États-Unis, les médicaments et leurs combinaisons n'y étant pas les mêmes. Cela peut s'expliquer probablement par l'essor particulier de la partie médicale de la gynécologie endocrinienne en France. Très rapidement, l'utilisation d'hormones naturelles, considérée comme physiologiquement plus acceptable pour les femmes, est préconisée. Enfin, l'école de Pierre Mauvais-Jarvis émet bientôt l'hypothèse que la voie d'administration du 17-bêta-estradiol est fondamentale, le premier passage hépatique de la voie orale entraînant des risques métaboliques suspectés et progressivement démontrés.

TABLEAU 1

## LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS ESTROGÉNIQUES

| PAR VOIE EXTRADIGESTIVE  |                                                                                               |                                                                                                   |                                                                                                                                    |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Médicament               |                                                                                               | Dosage                                                                                            | Schéma thérapeutique                                                                                                               |
| Gel de 17-bêta-estradiol | Estreva<br>(Estrogel)<br>(Estradose)<br>Delidose                                              | 0,5 mg par pression<br>1,5 mg par réglette<br>0,75 mg par pression<br>0,5 mg ou 1 mg par dosette  | Gel à appliquer sur une large surface (avant-bras, abdomen, cuisses) : 0,5 mg à 1 mg par jour 25 jours par mois, ou tous les jours |
|                          | Patch de 17-bêta-estradiol                                                                    |                                                                                                   |                                                                                                                                    |
|                          | Dermestril<br>Estraderm TTS<br>Estradiol G Gam<br>Menorest<br>(Esclim)<br>Thais<br>Vivelledot | 5 dosages délivrant par 24 heures suivant les patchs : 25 µg, 37,5 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg       | Coller 1 patch, à renouveler 2 fois par semaine 25 jours par mois ou toutes les semaines                                           |
|                          | Dermestril<br>Septem<br>Femsept<br>Thais Sept                                                 | 4 dosages délivrant par 24 heures 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg                                     | Coller 1 patch, une fois par semaine 25 jours par mois ou toutes les semaines                                                      |
|                          | Climara                                                                                       | 1 dosage délivrant par 24 heures 50 µg                                                            | Coller 1 patch, une fois par semaine 25 jours par mois ou toutes les semaines                                                      |
|                          | Estrapatch                                                                                    | 3 dosages délivrant par 24 heures 40 µg, 60 µg, 80 µg                                             | Coller 1 patch, une fois par semaine 25 jours par mois ou toutes les semaines                                                      |
| PAR VOIE ORALE           |                                                                                               |                                                                                                   |                                                                                                                                    |
| Médicament               |                                                                                               | Dosage                                                                                            | Schéma thérapeutique                                                                                                               |
| 17-bêta-estradiol        | Estreva<br>Estrofem<br>Oromone<br>Provames                                                    | 1,5 mg par comprimé<br>1 ou 2 mg par comprimé<br>1 ou 2 mg par comprimé<br>1 ou 2 mg par comprimé | 1 à 2 mg par jour 25 jours par mois ou tous les jours                                                                              |
| Estradiol valérate       | Proginova                                                                                     | 1 ou 2 mg par comprimé                                                                            | 1 à 2 mg par jour 25 jours par mois ou tous les jours                                                                              |

Concernant la partie progestative du THM, la France commercialise de nombreux progestatifs naturels (progestérone micronisée ou son dérivé, la dydrogestérone) ou synthétiques (dérivés pregnanes, norpregnanes ou nortestostérone), contrairement aux pays anglosaxons, où seuls quelques médicaments particuliers existent, le plus utilisé étant l'acétate de médroxyprogestérone (très peu employé en France). La progestérone naturelle est la molécule de référence utilisée en France. La combinaison 17-bêta-estradiol utilisée par voie transdermique et progestérone naturelle utilisée par voie orale constitue donc le THM le plus largement utilisé dans notre pays. En effet, les estrogènes restent le principal traitement des symptômes climatiques, en particulier les bouffées de chaleur. Leur efficacité est aussi démontrée dans la prévention de la déminéralisation osseuse majeure, et cela quelle que soit la voie d'administration. Depuis la publication des résultats de l'essai de la *Women's Health Initiative* (WHI) montrant une balance bénéfices-risques du THM associant estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone peu favorable à long terme, de nombreuses questions se posent sur la possibilité d'extrapolation de ces résultats à d'autres populations et à d'autres types de théra-

peutiques hormonales, et en particulier au THM par voie percutanée.<sup>2-4</sup>

Cet article propose une synthèse des données les plus récentes concernant la voie percutanée d'administration des estrogènes. Dans les deux grands domaines, cardiovasculaire et carcinologique, des données récentes intéressantes permettent une réévaluation de la balance bénéfices-risques du THM à court terme.

## Médicaments disponibles

### Les estrogènes

En France (tableau 1), les estrogènes oraux disponibles sont le 17-bêta-estradiol, l'estradiol valérate, et les estrogènes conjugués équinés. Le 17-bêta-estradiol, également utilisé par voie transdermique (gel ou patch), est l'estrogène le plus fréquemment prescrit. En revanche, les estrogènes conjugués équinés sont plus largement utilisés aux États-Unis.

### Les progestatifs

De nombreux progestatifs sont commercialisés en France (tableau 2) : la progestérone naturelle, les dérivés de la progestérone (pregnanes et norpregnanes, les dérivés de la 19-nortestostérone). Ils doivent être associés aux estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées pour mini-

miser le risque de pathologie endométriale.

Devant ce large arsenal thérapeutique et dans le contexte du risque vasculaire, il est important de définir le type des estrogènes, la voie d'administration (orale ou extradigestive) et l'impact de l'adjonction d'un progestatif en fonction du profil cardiovasculaire de chaque patiente.

## Risque vasculaire veineux

Les événements thromboemboliques veineux, un des effets délétères les plus fréquents de ces traitements hormonaux, sont potentiellement graves en raison de la possibilité de survenue d'une embolie pulmonaire parfois fatale. Il est clairement établi que les estrogènes par voie orale, quelle que soit la molécule utilisée, augmente de façon significative ce risque (*v. encadré p. 1124*). Ainsi, une récente méta-analyse estime le risque relatif (RR) global à 2,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,9-3,4 %).<sup>5</sup>

### Impact de la voie d'administration

Si les premières études épidémiologiques montraient des résultats similaires entre l'utilisation d'estradiol par voie orale ou par voie transdermique, l'étude française ESTHER,<sup>6</sup> étude cas-témoins,

TABLEAU 2

## LES DIFFÉRENTS PROGESTATIFS DISPONIBLES

| Classes thérapeutiques    | Dénomination commune internationale | Nom commercial                    | Formes disponibles  | Dose quotidienne* |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------|
| Progestérone ou assimilée | Progestérone naturelle micronisée   | Utrogestan<br>Estima ou générique | 100, 200 mg         | 100, 200 mg       |
|                           | Rétroprogestérone                   | Duphaston                         | 10 mg               | 20 mg             |
| Pregnane                  | Acétate de chlormadinone            | Lutéran ou générique              | 2, 5, 10 mg         | 5, 10 mg          |
|                           | Médrogestérone                      | Colprone                          | 5 mg                | 10 mg             |
|                           | Acétate de cyprotérone              | Androcur                          | 50 mg               | 50 mg             |
| Norpregnane               | Acétate de nomégestrol              | Lutenyl                           | 3,75 ou 5 mg        | 3,75 ou 5 mg      |
|                           | Promégestone                        | Surgestone                        | 0,125, 0,25, 0,5 mg | 0,25, 0,5 mg      |
| Norstéroïdes              | Lynestrénol                         | Orgamétril                        | 5 mg                | 10 mg**           |

\* Doses variant suivant les schémas thérapeutiques, séquentiel ou continu. \*\* Actuellement non disponible en France.

# Risques vasculaires liés au THM

## Emmanuel Oger

Unité de pharmacovigilance, service de pharmacologie, CHU de Rennes, hôpital de Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex 9. emmanuel.oger@univ-rennes1.fr

### Risque artériel

Le traitement hormonal avec un estrogène oral augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique<sup>1,2</sup> d'environ 30 % : les résultats des études d'observation (cohortes, cas-témoins), bien que très hétérogènes, sont cohérents avec les essais cliniques de prévention primaire ou secondaire. L'excès absolu de risque d'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique, fatal ou non) lié au traitement hormonal avec des dérivés conjugués équins par voie orale chez des femmes d'une soixantaine d'années est estimé à 0,6 pour 1 000 femmes-années. La tibolone est aussi associée à un excès de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les femmes de plus de 60 ans.<sup>3</sup> L'excès de risque est observé dès la première année, ce qui est compatible avec un mécanisme lié à une activation de la coagulation.

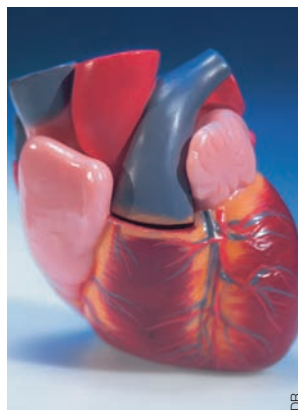
Des divergences existent lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque de cardiopathie ischémique :<sup>1</sup> les très nombreuses études observationnelles étaient en faveur d'un rôle protecteur excepté l'étude de Framingham ;<sup>4</sup> les essais cliniques contrôlés, aussi bien en prévention secondaire (HERS, ESPRIT, PHASE) que primaire (WHI) ont tous montré soit l'absence de bénéfice, soit un excès de risque. Ces divergences entre les études d'observation et les essais cliniques pourraient être expliquées par des biais, des différences de caractéristique entre les sujets et entre les traite-

ments : un biais d'observance est une explication possible ; dans les études d'observation, les utilisatrices de traitement ont un meilleur profil en termes de risque cardiovasculaire, d'hygiène de vie et un meilleur niveau socioéconomique ; les femmes incluses dans les essais étaient plus âgées que celles observées dans les cohortes ; le moment de la mise en route du traitement fut donc une explication avancée : s'il existe clairement un excès de risque chez les femmes de plus de 60 ans, la balance bénéfices-risques n'apparaît pas favorable non plus en début de ménopause<sup>5</sup> avec l'estrogénothérapie orale seule ou associée à la médroxyprogestérone, qui ne peut donc pas revendiquer la réduction du risque cardiovasculaire. Les études observationnelles ont évalué essentiellement les dérivés conjugués équins. Un seul essai de petite taille (PHASE) a évalué la voie transdermique.

S'agissant du risque artériel, l'évaluation d'autres modalités (voie transdermique pour les estrogènes, type et modalité du progestatif associé) n'a pas été réalisée...

### Risque veineux

Les études d'observation sont cohérentes avec les essais cliniques :<sup>6</sup> le traitement hormonal avec un estrogène oral, qu'il soit associé ou non à un progestatif, multiplie le risque de maladie veineuse thromboembolique par 2 à 3. Le risque est particulièrement élevé pendant la première année de traitement. Parmi les estrogènes oraux, les dérivés conjugués équins ont été très majoritairement évalués. L'excès absolu de risque de maladie veineuse thromboembolique lié à un estrogène par voie orale est



estimé à 1,5 pour 1 000 femmes-années. Ce risque se surajoute à celui lié à la surcharge pondérale et à la présence d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase (mutation Leiden du gène du facteur V).

L'évaluation de la voie transdermique repose sur peu d'études totalisant très peu de cas exposés à l'exception de l'étude ESTHER.<sup>7</sup> Les résultats de ces études sont cohérents, suggérant un moindre risque par rapport à la voie orale. Le type de progestatif associé ne semble pas anodin,<sup>8,9</sup> l'association avec un dérivé norprégnane augmentant le risque thrombotique par rapport à la progestérone micronisée. Les observations divergentes selon la voie d'administration de l'estrogène sont plausibles au regard des données d'essais cliniques comparant l'effet des deux modes de délivrance sur des marqueurs biologiques pertinents du risque thrombotique veineux.<sup>10</sup> Il n'existe pas de preuve suffisante pour permettre la prescription de la voie transdermique lorsque la voie orale est contre-indiquée par l'existence d'un antécédent de thrombose. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

1. Canonico M, Straczek C, Oger E, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings. *Maturitas* 2006;54:372-9.
2. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:42.
3. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
4. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43.
5. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
6. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
7. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G and the Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
8. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens; the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
9. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-5.
10. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671-6.

montre au contraire une absence de risque associé à l'utilisation de 17-bêta-estradiol par voie transdermique (*odds ratio* [OR]: 1,1 [0,8-1,7]). Les résultats de la méta-analyse récente montrent un risque estimé sur l'ensemble des quatre études épidémiologiques publiées à 1,2 (IC à 95 % : 0,9-1,7).<sup>5</sup> Cependant, aucun essai randomisé n'a analysé l'effet de l'utilisation d'estrogènes par voie transdermique.

### Impact du progestatif associé

Par ailleurs, le type de progestatif associé à l'estrogénothérapie semble important. Les progestatifs de type norpregnane (acétate de nomégestrol ou promégestone) augmentent de façon significative le risque de maladie veineuse thromboembolique, ce qui n'est pas le cas de la progestérone naturelle ou des progestatifs pregnane (acétate de chlormadinone ou médrogestone).<sup>7</sup> Ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison de leur caractère observationnel. S'agit-il d'un effet propre de cette classe de progestatif ou d'un biais de sélection des patientes ? Seuls des essais randomisés pourront répondre à cette question.

### Impact du surpoids et de l'obésité

L'impact du surpoids et de l'obésité sur le risque de thrombose veineuse chez les utilisatrices de THM a été étudié à la fois

dans les études épidémiologiques d'observation et dans les essais randomisés (tableau 3). Les résultats sont concordants et montrent un effet délétère d'autant plus important que l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé. Ainsi, pour les femmes dont l'IMC est supérieur à 25 et utilisant un THM par voie orale, le risque estimé est de 5,4 (IC à 95 % : 2,9-10).<sup>5</sup> L'étude ESTHER a estimé ce risque chez les femmes utilisatrices de 17-bêta-estradiol par voie transdermique combiné à un progestatif;<sup>8</sup> il est équivalent à celui des femmes en surpoids n'utilisant pas de THM (tableau 3).

### Impact des mutations thrombogènes

Il existe deux types de mutations thrombogènes augmentant le risque de maladie veineuse thromboembolique et dont la fréquence est relativement importante en France : la mutation Leiden du gène du facteur V, particularité génétique portée par environ 5 % de la population générale, et la mutation du gène du facteur II, dont la prévalence est d'environ 2 %. Ces mutations multiplient le risque par 3 ou 4. L'utilisation du THM par voie orale chez ces patientes (ayant une des deux mutations à l'état hétérozygote) majore le risque thrombotique (RR: 8 ; IC à 95 % : 5,4-11,9) tandis que l'estrogénothérapie par voie transdermique ne semble pas être associée à un surrisque (OR: 4,4 [2,0-9,9]).<sup>5</sup> Ce chiffre

est équivalent à celui des femmes ayant une mutation non utilisatrices de THM (tableau 2). Ce dernier résultat de l'étude ESTHER n'a pas été confirmé par d'autres auteurs,<sup>9</sup> et doit donc être interprété avec prudence.

### Plausibilité biologique

Ces résultats sont biologiquement plausibles et compatibles, notamment avec les résultats des études sur les marqueurs intermédiaires du risque thrombotique (*v. encadré p. 1124*). L'évaluation du risque de maladie veineuse thromboembolique est une composante essentielle dans la balance bénéfices-risques du THM à court terme. S'il semble exister une réelle différence de risque thrombotique des estrogènes en fonction de leur voie d'administration, le rôle des progestatifs associés à l'estrogénothérapie doit être approfondi.

### Risque vasculaire artériel

#### Risque coronarien

Si les données sur le risque thrombotique veineux sont nombreuses et cohérentes, celles sur le risque artériel (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) restent plus controversées.

Nos connaissances actuelles sur l'effet de la voie orale reposent sur plusieurs essais randomisés réalisés chez des femmes ayant un antécédent personnel de

| RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉTUDE ESTHER : RISQUE DE MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE ET THM EN FONCTION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DES ESTROGÈNES ET DES FACTEURS DE RISQUE |                                  |               |                |                                |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|----------------|--------------------------------|---------------------------|
| ESTHER                                                                                                                                                                       |                                  |               | Estrogènes     |                                |                           |
| Risque de maladie veineuse thromboembolique                                                                                                                                  |                                  |               | Sans           | Voie percutanée OR (IC à 95 %) | Voie orale OR (IC à 95 %) |
| Population générale                                                                                                                                                          |                                  |               |                | 1,1 (0,8-1,7)                  | 4,5 (2,6-7,5)             |
| Avec facteurs de risque                                                                                                                                                      | Thrombophilie biologique*        |               | 4,1 (2,3-7,4)  | 4,4 (2,0-9,9)                  | 25,5 (6,9-95,0)           |
|                                                                                                                                                                              | Indice de masse corporelle (IMC) | IMC < 25      | 1,0            | 1,2 (0,7-2,1)                  | 5,9 (3,0-11,7)            |
|                                                                                                                                                                              |                                  | 25 < IMC < 30 | 2,7 (1,7-4,5)  | 2,9 (1,5-5,8)                  | 10,2 (3,5-30,2)           |
|                                                                                                                                                                              |                                  | IMC > 30      | 4,0 (2,1-14,1) | 5,4 (2,1-14,1)                 | 20,6 (4,8-88,1)           |

IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : *odds ratio* ; THM : traitement hormonal substitutif de la ménopause.  
 \* Mutation Leiden du gène du facteur V ou du facteur II.

cardiopathie ischémique ou en population générale et utilisant un traitement par voie orale.<sup>3,4</sup> Les résultats de ces essais sont concordants et montrent une augmentation significative du risque de récurrence coronarienne ou de premier événement coronarien au cours de la première année d'utilisation du THM (RR : 1,52; IC à 95 % : 1,01-2,29), et un risque non significatif les années suivantes. L'excès de risque observé la première année a été attribué à l'effet prothrombotique des estrogènes oraux chez ces patientes aux coronaires altérées.

#### Impact de la voie d'administration des estrogènes

L'effet de la voie d'administration des œstrogènes a été très peu évalué.

L'essai PHASE (*Papworth HRT Atherosclerosis Study Enquiry*)<sup>11</sup> a étudié l'effet de 80 µg d'estradiol par voie transdermique et n'a pas retrouvé de bénéfice dans la prévention secondaire des maladies coronariennes (RR : 1,49; IC à 95 % : 0,88-2,50). Cet essai a été interrompu au bout de 2,5 années de suivi en raison d'une augmentation non significative du risque d'événements cardiovasculaires

dans le groupe traité. Il faut noter cependant que le nombre de femmes analysées est trop faible (255 femmes) pour interpréter correctement ces résultats.

Très récemment, une équipe danoise a publié les résultats d'une étude de cohorte nationale réalisée à partir des données de registres.<sup>12</sup> Toutes les femmes danoises en bonne santé âgées de 51 à 69 ans (n = 698 098) ont été suivies pendant la période 1995-2001. Sur la base des registres de prescriptions, et des registres de pathologies, les auteurs ont pu analyser l'impact des THM sur le

## Quels traitements en cas de bouffées de chaleur gênantes chez une femme ayant une contre-indication au THM ?

### Sophie Christin-Maitre

Service d'endocrinologie,  
hôpital Saint-Antoine, AP-HP, université  
Paris-VI, 75571 Paris Cedex 12  
sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr

**D**epuis 2002, un vent « antihormone » souffle auprès des prescripteurs et des femmes susceptibles de bénéficier des traitements hormonaux de la ménopause (THM). De nombreuses femmes ayant une altération de leur qualité de vie lors de cette période se tournent vers des produits dits naturels. À ce jour, les estrogènes restent cependant le meilleur traitement des symptômes de ménopause. Existe-t-il d'autres moyens pour diminuer les effets liés à la carence estrogénique ? Quelles sont les preuves de leur efficacité ? De nombreuses études ont voulu évaluer l'efficacité des traitements non hormonaux des symptômes de la ménopause. Cependant, pour prouver l'efficacité d'un traitement, plusieurs critères doivent être

respectés : les études doivent inclure un nombre important de femmes et comparer les bénéfices et les inconvénients de la molécule par rapport à un placebo ; la répartition des femmes entre le groupe traité et le groupe placebo doit se faire par tirage au sort pour que l'étude soit interprétable. Peu d'études remplissent tous ces critères ; la majorité d'entre elles évaluent un traitement d'une durée de 6 à 12 semaines, et non au long cours. Enfin, la principale difficulté est que l'effet placebo est très important : il atteint des taux de 30 à 50 %, en particulier sur les bouffées de chaleur.

**Un neuroleptique** était classiquement utilisé, le véralipride, mais il a été retiré du marché en 2007 (en raison de troubles extrapyramidaux ou de troubles psychiatriques rares).

**Les autres médicaments** classiquement utilisés sont la clonidine (Catapressan), la

méthylodopa (Aldomet), la bêta-alanine (Abufène). Les preuves de leur efficacité sont faibles. En effet, parmi les 10 études testant la clonidine, il n'existe une amélioration de la symptomatologie par rapport au placebo que dans la moitié des études ; son effet est donc modeste, et des effets secondaires ont été montrés (sensation de bouche sèche, vertiges et insomnie) ; les femmes n'ont pas eu de variation importante de la pression artérielle. La méthylodopa a été testée dans 3 études différentes : aucune différence significative n'a été identifiée par rapport au placebo. Les médicaments étudiés plus récemment sur les symptômes de la ménopause ont été les antidépresseurs, la gabapentine (Neurontin), la vitamine E, les dérivés du soja et diverses plantes. **Concernant les antidépresseurs**, des études ont été faites avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture

de la noradrénaline et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Un traitement par paroxétine (Deroxat), à la dose quotidienne de 10 ou 20 mg, permet une réduction de l'intensité et de la fréquence des bouffées de chaleur respectivement de 27 à 35 % de plus qu'avec un traitement par placebo ; des effets secondaires ont été mentionnés (céphalées, nausées, vertiges, insomnies, surtout avec les doses les plus élevées). La venlafaxine (Effexor) a été testée à la dose de 37,5, 75 ou 150 mg/j. Toutes ces doses ont permis une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur allant de 30 à 58 %, alors qu'elles ont diminué de 19 % sous placebo ; les effets secondaires observés sont une bouche sèche, une diminution de l'appétit, des nausées, une constipation et une insomnie (ils étaient proportionnels à la dose). La fluoxétine (Prozac) à la dose quotidienne de 20 mg n'a pas modifié les bouffées de chaleur

risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, aucune augmentation de risque n'est observée globalement chez les femmes utilisatrices d'un THM (RR : 1,03 ; IC à 95 % : 0,95-1,11). Cependant, pour les femmes âgées de 51 à 54 ans et utilisant un THM au moment de l'événement, le risque d'infarctus du myocarde est significativement augmenté par rapport à celui des femmes non utilisatrices (RR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,02-1,51). Concernant la voie transdermique, les auteurs observent une diminution significative de ce risque chez les utilisatrices comparées

aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM (RR : 0,62 ; IC à 95 % : 0,42-0,93). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence en raison de leur caractère observationnel et surtout de l'absence de prise en compte des facteurs classiques de risque vasculaire compte tenu de la méthodologie propre de cette étude (croisement de registres).

#### Impact du progestatif associé

Cet impact est très difficile à estimer. Certains auteurs attribuent un effet délétère à l'acétate de médoroxyprogesterone sur la paroi artérielle ; cet effet n'est pas

clairement démontré. Les données sont par ailleurs insuffisantes pour émettre l'hypothèse d'un effet différentiel de la progestérone naturelle.

### Risque vasculaire artériel

Si l'ensemble des études épidémiologiques ou des essais randomisés montrent une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral associé à l'utilisation d'un THM par voie orale, il existe, à notre connaissance, une seule étude épidémiologique ayant analysé le risque d'accident vasculaire cérébral lié à

par rapport au placebo. La sertraline (Zoloft), testée à la dose de 50 mg le matin chez des femmes sous tamoxifène, est peu efficace. En résumé, les deux antidépresseurs les plus étudiés dans les bouffées de chaleur et qui semblent les plus efficaces sont la paroxétine et la venlafaxine. Les autres doivent être utilisés uniquement en seconde intention.<sup>1</sup>

**La gabapentine** a fait l'objet de plusieurs études qui ont testé son impact sur les bouffées de chaleur. Dans une première étude, la dose quotidienne de 900 mg a été utilisée chez 59 femmes ménopausées ; le traitement était statistiquement plus efficace que le placebo (54 vs 29 % ; p = 0,02). La deuxième étude<sup>2</sup> a été réalisée sur une cohorte de 420 femmes ayant un antécédent de cancer du sein ; la dose quotidienne de 300 mg était inefficace, mais la dose de 900 mg a permis une amélioration significative de la fréquence des bouffées de chaleur. Une étude plus récente a comparé directement les estrogènes (0,625 mg/j de conjugués équinés), la gabapentine, avec titration des doses jusqu'à 2400 mg/j, au placebo ; la réduction

de l'intensité et de la fréquence des bouffées de chaleur était similaire dans le groupe estrogènes et dans le groupe gabapentine (72, 71 vs 54 % sous placebo). Les effets secondaires sont la fatigue, des céphalées, des éruptions, des palpitations, des œdèmes périphériques, des vertiges ou des effets de somnolence.

**La vitamine E**, testée à la dose de 800 U/j, a permis une réduction très minime des bouffées de chaleur par rapport au placebo et doit être recommandée dans cette indication.

**Les phytoestrogènes**, en particulier les isoflavones, ont été étudiés dans la prise en charge des bouffées de chaleur. Plus de 30 études différentes les ont comparées à un placebo, avec des doses allant de 50, 70 à 150 mg/j. Il existe peu d'effets secondaires, en dehors de quelques cas d'hyperplasie de l'endomètre constatés après plusieurs années de traitement. Cependant, une étude Cochrane a conclu à l'absence d'efficacité des phytoestrogènes sur les bouffées de chaleur.<sup>3</sup>

Une méta-analyse publiée dans le *Journal of the American Medical Association* en 2006 a fait la

synthèse de toutes les thérapeutiques ayant été évaluées pour le traitement des bouffées de chaleur, en particulier les différentes plantes comme le clou de girofle.<sup>4</sup> La diminution moyenne induite par les traitements antidépresseurs ou la clonidine est de 1 bouffée de chaleur par jour ; sous gabapentine la diminution est de 2 par jour. Les autres molécules ne sont pas efficaces.

**Les mesures hygiéno-diététiques** comme l'exercice physique, l'acupuncture, un régime pauvre en graisses, voire une prise de statine, ont également été évaluées.

La revue *Cochrane* a montré que les études évaluant l'exercice physique étaient peu concluantes et qu'il n'était pas souhaitable de conseiller l'exercice physique pour traiter les bouffées de chaleur.<sup>5</sup> De même, une revue systématique des publications évaluant l'acupuncture a montré une absence d'efficacité.<sup>6</sup>

**En conclusion**, le meilleur traitement des bouffées de chaleur reste le traitement estrogénique, puisqu'il diminue la fréquence des bouffées de chaleur d'environ 70 %. Les contre-indications aux estrogènes doivent ainsi être bien

évaluées. À ce jour, les deux meilleures alternatives pour traiter les bouffées de chaleur sont certains antidépresseurs et la gabapentine. L'espoir réside dans une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique des bouffées de chaleur. •

#### RÉFÉRENCES

1. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009;29:1357-74.
2. Pandya KJ, Morrow GR, Roscone JA. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366: 818-24.
3. Letahby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD001395.
4. Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
5. Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD006108.
6. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2009;12:16-25.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

l'utilisation des estrogènes par voie transdermique.<sup>13-15</sup> Cette dernière montre la neutralité des estrogènes par voie transdermique utilisés à petites doses.

Au total, dans l'état actuel de nos connaissances, seule une étude permet d'observer une différence de risque thrombotique artériel cérébral des estrogènes en fonction de leur voie d'administration. Cependant, le très faible nombre d'études épidémiologiques évaluant la voie transdermique doit rendre prudente l'interprétation de ces résultats.

Nos connaissances sont aussi fondées sur les marqueurs intermédiaires du risque artériel.

## Marqueurs intermédiaires du risque artériel

### Hypertension artérielle

Les estrogènes par voie orale, en raison du premier passage hépatique, induisent une augmentation de la production hépatique d'angiotensinogène (substrat de la rénine) entraînant une augmentation secondaire des taux plasmatiques d'angiotensine I et II.<sup>16</sup> Les résultats de l'essai WHI ont apporté des informations nouvelles, rapportant une augmentation de la pression artérielle diastolique et systolique chez les femmes utilisatrices d'estrogènes conjugués équinés seuls ou combinés à l'acétate de médroxyprogestérone.<sup>2</sup>

Au contraire, la voie transdermique ne modifierait pas les chiffres de pression artérielle, voire pour certains auteurs induirait une diminution d'environ 5 mmHg de la pression artérielle diastolique.<sup>17</sup>

### Dyslipidémie

Il existe une différence majeure des deux voies d'administration sur le métabolisme des lipides. Ainsi, les estrogènes utilisés par voie orale induisent des modifications complexes du profil lipidique : réduction du cholestérol total et du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholesté-

**TABLEAU 4** IMPACT DU THM SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN EN FONCTION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DES ESTROGÈNES : résultats de 4 études épidémiologiques

| Études                     | Type de traitement                            | Voie orale<br>RR (IC à 95 %) | Voie transdermique<br>RR (IC à 95 %) |
|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Million Women Study</i> | Tous types                                    | 1,32 (1,21-1,45)             | 1,24 (1,11-1,39)                     |
| Étude finlandaise          | Estrogènes seuls                              | 1,49 (1,25-1,75)             | 1,44 (0,88-2,22)                     |
| Étude italienne*           | Tous types                                    | 2,14 (1,43-3,21)             | 1,27 (1,07-1,51)                     |
| E3N**                      | Estrogènes seuls                              | 1,32 (0,76-2,29)             | 1,28 (0,98-1,69)                     |
|                            | Estrogènes + dydrogestérone (durée > 25 mois) | 0,77 (0,36-1,62)             | 1,18 (0,95-1,48)                     |
|                            | Estrogènes + médrogestone                     | 2,74 (1,42-5,29)             | 2,03 (1,39-2,97)                     |
|                            | Estrogènes + acétate de chlormadinone         | 2,02 (1,00-4,06)             | 1,48 (1,05-2,09)                     |
|                            | Estrogènes + promégestone                     | 1,62 (0,94-2,82)             | 1,52 (1,19-1,96)                     |
|                            | Estrogènes + acétate de nomégestrol           | 1,10 (0,55-2,21)             | 1,60 (1,28-2,01)                     |

RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal substitutif de la ménopause.  
\*  $p = 0,009$  entre les deux voies d'administration. \*\* Aucune différence de risque entre les deux voies d'administration n'est significative quel que soit le progestatif associé.

rol) et des triglycérides, et diminution de la taille des particules de LDL. Ces différentes modifications ne sont pas observées avec la voie transdermique, probablement du fait de l'absence de premier passage hépatique.<sup>18</sup>

Par ailleurs, le rôle du progestatif associé est probablement majeur, comme l'a bien montré l'essai PEPI.<sup>19</sup> L'acétate de médroxyprogestérone modifie l'augmentation du HDL-cholestérol induit par l'estrogène utilisé par voie orale, alors que l'utilisation de la progestérone naturelle n'altère pas les modifications induites par l'estrogénothérapie.

### Protéine C-réactive

Il est relativement bien établi que des taux élevés de protéine C-réactive (CRP) sont hautement prédictifs de pathologies artérielles. Les estrogènes par voie orale induisent une augmentation des taux de CRP, ce qui n'est pas le cas des estrogènes utilisés par voie transdermique.<sup>20</sup>

### Athérome

Sur le plan biologique, le rôle des métalloprotéinases (matrice [MMP] et

inhibiteur) dans les mécanismes de rupture de plaque d'athérome a été récemment rapporté. Ces mécanismes ont été évoqués pour interpréter l'effet délétère des estrogènes s'ils sont débutés à distance de la ménopause lorsque le processus athéromateux est déjà bien avancé. Ainsi, les estrogènes par voie orale joueraient un rôle aggravant sur les mécanismes régulant la stabilité de la plaque, augmentant de façon significative le taux de MMP-9 (une enzyme protéolytique), tandis que le 17-bêta-estradiol par voie transdermique ne le modifierait pas.<sup>21</sup>

Concernant la voie d'administration, seule l'étude de cohorte française EVA (*Vascular Aging Study*) a évalué la voie transdermique chez 815 femmes ménopausées âgées de 59 à 71 ans et suivies 4 ans.<sup>22</sup> Les femmes ayant utilisé un THM ( $n = 166$ ) ont moins d'apparition de plaques carotidiennes par rapport aux non-utilisatrices (8,6 vs 19,1 % ;  $p = 0,003$ ). L'odds ratio d'apparition de plaques associé à l'utilisation de la voie transdermique est de 0,66 (IC à 95 % : 0,47-0,99 ;  $p = 0,04$ ). Ces données

suggèrent donc que le THM par voie transdermique pourrait prévenir l'apparition de plaques d'athérome carotidien.

## Risque carcinologique

### Cancer du sein

L'ensemble des études d'observation ou randomisées montre des résultats concordant concernant le risque de cancer du sein lié au THM,<sup>23-26</sup> mais l'effet de la voie d'administration n'est pas clairement établi (v. encadré p. 1131).

Le THM par voie orale augmente d'environ 30 % le risque de cancer du sein, et cette augmentation est d'autant plus importante que la durée du traitement est longue. Aucun essai randomisé n'a évalué la voie transdermique, mais plusieurs études de cohorte ont analysé les différences potentielles entre la voie orale et la voie transdermique (tableau 4).

La première étude ayant montré ce type de résultat est la *Million Women Study*, étude de cohorte portant sur 1 million de femmes britanniques recrutées à partir des centres de dépistage du cancer du sein.<sup>24</sup> Cette étude ne montre aucune différence de risque entre la voie orale ou la voie transdermique. Les mêmes résultats sont observés chez les femmes finlandaises.<sup>25</sup> Cependant, ces deux études comportent relativement peu de femmes utilisatrices d'estrogènes par voie transdermique. Par ailleurs, l'impact du progestatif associé a probablement une grande importance. Récemment, une étude italienne a mis en évidence une différence significative entre les deux voies d'administration.<sup>27</sup> Cependant, cette étude qui croise plusieurs registres ne tient pas compte des principaux facteurs d'ajustement de cancer du sein.

L'étude de cohorte française E3N apporte des informations importantes en raison du nombre relativement élevé de femmes exposées aux thérapeutiques estrogéniques transdermiques.<sup>26</sup> Aucune différence de risque n'est observée par ces auteurs entre la voie orale et la voie transdermique. Cependant, l'impact des

progestatifs paraît fondamental. Aucune augmentation de risque n'est montrée avec les traitements associant 17-béta-estradiol et progestérone micronisée utilisés à court terme, tandis que toutes les molécules synthétiques progestatives sont associées à une augmentation significative du risque de cancer du sein.

Il est bien sûr indispensable de confirmer ces résultats à l'aide d'études de niveaux de preuves plus élevés.

### Autres cancers

Les données concernant l'impact de la voie d'administration sur les autres cancers sont récentes. Le risque de cancer de l'endomètre semble équivalent quelle que soit la voie d'administration.<sup>27, 28</sup>

Si les essais randomisés ont confirmé la

diminution du risque de cancer du côlon lié à l'utilisation des estrogènes par voie orale, deux études récentes ont analysé ce risque en fonction de la voie d'administration. Ces deux études montrent aussi une diminution du risque avec le THM par voie transdermique, avec une diminution peut-être plus importante pour l'une des deux études.<sup>27, 29</sup> Ces résultats demandent confirmation par des études de niveaux de preuves plus élevés.

### Conclusion

S'il est maintenant bien établi que les estrogènes par voie orale augmentent le risque de pathologies vasculaires, qu'elles soient artérielles ou veineuses, ainsi que celui de cancer du sein, l'impact de la voie d'administration transdermique est moins

TABEAU 5

#### BALANCE BÉNÉFICES-RISQUES DU THM : IMPACT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

| Bénéfices prouvés                                 | Effet du THM                                                                                                                                                                                 | Impact de la voie d'administration                     |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Syndrome climatérique                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ bouffées de chaleur</li> <li>↘ sécheresse vaginale</li> <li>↘ troubles de l'humeur</li> <li>↘ troubles du sommeil</li> <li>↘ arthralgies</li> </ul> | Pas de différence                                      |
| Os                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>↘ ostéoporose</li> <li>↘ fractures ostéoporotiques (vertèbres et col du fémur)</li> </ul>                                                             | Pas de différence                                      |
| Cœur                                              | ↗ IDM la première année de traitement (voie orale)                                                                                                                                           | Pas d'information avec la voie percutanée              |
| Cerveau                                           | ↗ AVC (voie orale)                                                                                                                                                                           | Pas d'effet avec la voie percutanée à petites doses    |
| Veines (thrombose veineuse ou embolie pulmonaire) | ↗ risque TVP ou EP (voie orale)                                                                                                                                                              | Pas de modification du risque avec la voie percutanée  |
| Cancer du sein                                    | ↗ risque après 5 ans d'utilisation                                                                                                                                                           | Pas de différence                                      |
| Cancer de l'ovaire                                | ↗ risque d'environ 20 %                                                                                                                                                                      | Pas d'information avec la voie percutanée              |
| Cancer de l'endomètre                             | Pas de modification du risque si au moins 12 jours de progestatifs associés                                                                                                                  | Pas de différence                                      |
| Cancer du côlon                                   | ↘ du risque (30 %)                                                                                                                                                                           | Même effet et peut-être meilleur de la voie percutanée |

AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; IDM : infarctus du myocarde ; THM : traitement hormonal substitutif de la ménopause ; TVP : thrombose veineuse profonde.

documenté. La diminution de risque observée pour le cancer du côlon semble persister avec la voie transdermique. De forts arguments biologiques et épidémiologiques suggèrent une bonne tolérance des estrogènes administrés par voie transdermique sur le risque thrombotique veineux, même chez les femmes à haut risque. Des études sont encore nécessaires pour évaluer cet impact sur le risque artériel et cellulaire. Ces données sont fondamentales pour évaluer la balance bénéfices-risques à court terme qui semble, sur les données disponibles actuelles, favorable à la voie transdermique. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

### SUMMARY A French exception. Transdermal postmenopausal hormone therapy

Estrogens are still the main option for the treatment of climacteric symptoms, especially hot flashes. Their effectiveness is also demonstrated in the prevention of osteoporosis. If the results of the Women's Health Initiative showing an unfavorable risk/benefit balance of hormone replacement therapy with long-term use, the recent results of epidemiological studies analyzing transdermal estrogen therapy suggest a best tolerance. Regarding venous thrombosis risk, many biological and epidemiological data suggest a safe tolerance of transdermal estrogens use. On the contrary, the risk of breast cancer and arterial does not appear to be modified by the route of administration of estrogens. Recent studies on colorectal cancer risks seem quite favorable to the transdermal route. These data are fundamental to assess the short term risk-benefit balance that appears on the current available data favorable to the transdermal route of administration.

### RÉSUMÉ Une exception française. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie percutanée

Les estrogènes restent les principales thérapeutiques utilisées pour la correction des symptômes climactériques, en particulier les bouffées de chaleur. Leur efficacité est aussi démontrée dans la prévention de la déminéralisation osseuse majeure. Bien que les résultats de l'essai *Women's Health Initiative* montrent une balance bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause peu favorable à long terme, les résultats récents d'études épidémiologiques analysant des traitements par voie transdermique suggèrent une meilleure tolérance de ces derniers. En termes de risque thrombotique veineux, de nombreux arguments biologiques et épidémiologiques plaident en faveur d'une meilleure tolérance de l'utilisation des estrogènes par voie transdermique. En revanche, dans l'état actuel de nos connaissances, sur les plans artériel et carcinologique, les données publiées ne permettent pas de conclure à une différence de risque en fonction de la voie d'administration. Des résultats récents sur les risques carcinologiques coliques semblent tout à fait favorables à la voie transdermique. Ces données sont fondamentales pour évaluer la balance bénéfices-risques à court terme qui semble, sur les données disponibles actuellement, en faveur de la voie transdermique.

### RÉFÉRENCES

- Sallès C. Au bénéfice du doute. Les notables de la ménopause face aux risques du traitement hormonal de la ménopause. Rapport de recherche pour la MiReDREES, septembre 2004.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe G, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. On behalf of the ESTHER study group. Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-5.
- Canonica M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259-65.
- Straczek C, Oger E, Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8:S3-63.
- Clarke SC, Kelleher J, Ljovd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *BJOG* 2002;109:1056-62.
- Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur heart J* 2008;21:2660-8.
- Wassertheil-Smolter S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smolter S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on the rennin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
- Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbrigue D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903-8.
- Modena MG, Sismondi P, Mueck A, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1-10.
- The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
- Lakoski S, Herrington D. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric* 2005;8:317-26.
- Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP, et al. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3123-30.
- Le Gal G, Gourlet V, Hogrel P, et al. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerosis plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. The vascular aging (EVA) study. *Atherosclerosis* 2003;166:163-70.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53.
- Beral V. Million women study collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354-60.
- Fournier A, Franco-Berrino E, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
- Corrao G, Zamboni A, Conti V, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 2008;19:150-5.
- Aakola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;111:1197-204.
- Csizmadi I, Collet JP, Benedetti A, Boivin JF, Hanley JA. The effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2004;90:76-81.

# Risques carcinologiques liés au THM

**Lorraine Maitrot-Mantelet**

Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, 75004 Paris.  
lorraine.maitrot@htd.aphp.fr

Le risque carcinologique (v. tableau) lié à l'utilisation du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) est une préoccupation constante pour les prescripteurs et une source d'inquiétude pour les patientes. Son évaluation est complexe, car le risque varie en fonction du traitement prescrit et de sa durée d'utilisation.

## Risque de cancer du sein

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale et le premier cancer de la femme. Son incidence est de 101,5 cas pour 100 000 femmes par an, et le nombre de décès est de 17,7 pour 100 000 femmes par an en France en 2005. Entre 50 et 60 ans, l'incidence augmente; elle est estimée à 300 cas pour 100 000 femmes par an.<sup>1</sup> Dans l'évaluation de la balance bénéfices-risques liée au THM, ce cancer occupe une place prépondérante.

La première grande méta-analyse sur données individuelles ayant évalué le risque mammaire sous THM a été publiée en 1997; à partir des résultats de 51 études rassemblant 52 705 cas de cancer du sein et 108 411 femmes témoins, elle a conclu à une augmentation significative du risque au-delà de 5 ans d'utilisation, avec un risque relatif (RR) à 1,35 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,21-1,49).<sup>2</sup>

Les résultats de la *Women Health Initiative* (WHI) ont confirmé ces résultats. En effet, les données de l'essai WHI-1, essai randomisé contre placebo évaluant un traitement comportant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, administrés en continu par voie orale à des femmes américaines âgées en moyenne de 65 ans, montrent une augmentation significative du risque de cancer du sein sous THM (RR = 1,26; IC à 95 % : 1,01-1,50). Ce surrisque augmente avec la durée du traitement et s'exercerait par un effet promoteur plus qu'initiateur. Par ailleurs, les tumeurs mammaires survenant sous THM seraient diagnostiquées à un stade plus tardif probablement en raison d'une hyperdensité mammaire induite par le traitement, qui rend le dépistage mammographique moins sensible.<sup>3</sup> Si le THM combiné augmente le risque de cancer du sein, les résultats de l'essai WHI-2,<sup>4</sup> essai randomisé ayant comparé, chez des femmes hystérectomisées, les effets de l'utilisation de 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins contre placebo, suggèrent que le traitement estrogénique seul n'induit aucune augmentation significative de ce risque à court terme. Mais la proportion de femmes obèses, à plus fort risque de cancer du sein que les femmes minces, était plus élevée dans la WHI-2, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet du THM à base d'estrogènes seuls.

L'étude de cohorte E3N,<sup>5</sup> ayant suivi 80 377 femmes sur une durée moyenne de 8,1 ans, a permis d'évaluer plus spécifiquement l'impact des THM utilisés en France. Dans cette étude, aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été observée avec l'association estradiol percutané et progestérone naturelle ou son dérivé proche, la dydrogesterone, pour des durées d'utilisation inférieures à 10 ans. En revanche, la prise d'estradiol associée à un pro-

| BÉNÉFICES ET RISQUES CARCINOLOGIQUES LIÉS AU THM |                                                             |                                                             |                                                                                               |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Bénéfices                                                   | Risques                                                     | Commentaires                                                                                  |
| Cancer du sein                                   |                                                             | RR = 1,26<br>IC à 95 % :<br>1,01-1,50<br>d'après la réf. 3  | Risque augmenté après 5 ans d'utilisation<br>Varie en fonction du type de progestatif associé |
| Cancer de l'endomètre                            | OR # 1,0<br>d'après la réf. 9                               |                                                             | Pas de modification du risque si plus de 10 jours de progestatifs associés                    |
| Cancer de l'ovaire                               |                                                             | RR = 1,20<br>IC à 95 % :<br>1,02-1,40<br>d'après la réf. 10 | Dépend du type histologique                                                                   |
| Cancer du côlon                                  | RR = 0,86<br>IC à 95 % :<br>0,74-0,86<br>d'après la réf. 12 |                                                             | Diagnostic à un stade plus tardif                                                             |

IC : intervalle de confiance; OR : *odds ratio*; RR : risque relatif; THM : traitement hormonal de la ménopause.

gestatif de synthèse augmente le risque (RR = 1,69; IC à 95 % : 1,50-1,91). Une étude cas-témoins allemande récente suggère que le risque est significativement plus important pour les utilisatrices de traitements continus que pour les traitements cycliques.<sup>6</sup> Par ailleurs, dans cette étude, le risque de cancer du sein est plus important pour les carcinomes lobulaires que pour les carcinomes canalaire, ce qui confirme les résultats de la plupart des études ayant analysé le type histologique de cancer associé au THM.

## Risque de cancer de l'endomètre

Ce cancer est, par ordre de fréquence, le quatrième cancer féminin et le premier cancer de la sphère génitale. L'incidence est de 10 cas pour 100 000 femmes et le taux de mortalité par cancer de l'endomètre est de 2,3 pour 100 000 femmes en France en 2005.<sup>1</sup> C'est un cancer hormono-dépendant pour lequel les principaux facteurs de risque sont en rapport avec une imprégnation estrogénique prolongée sans exposition adéquate à la progestérone. En ce qui concerne le THM, une estrogénothérapie seule, sans adjonction d'un progestatif, est un facteur de risque connu depuis de nombreuses années, ayant conduit les médecins à prescrire des traitements combinés aux femmes ayant un utérus. En effet, une méta-analyse portant sur 29 études publiées jusqu'en 1995 a retrouvé une association significative entre cancer de l'endomètre et prise d'un THM à base d'estrogènes seuls (RR = 2,3; IC à 95 % : 2,1-2,5), quelle que soit la dose d'estrogène.<sup>7</sup> Ces données ont été confirmées par les résultats de la *Million Women Study*,<sup>8</sup> étude d'observation menée au Royaume-Uni auprès de plus d'un million de femmes ménopausées âgées de 50 à 64 ans, dans laquelle les auteurs montrent une augmentation du risque avec les estrogènes seuls (RR = 1,45; IC à 95 % : 1,02-2,06) et aucune augmentation du risque avec les traitements combinés cycliques (RR = 1,05; IC à 95 % : 0,91-1,22). Si l'association à un progestatif diminue ce risque, c'est surtout la durée de ►►

## Risques carcinologiques liés au THM (suite)

►►► la séquence progestative qui est importante. Les résultats d'une étude cas-témoins portant sur 1 038 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre et 1 453 femmes contrôles suggèrent que le risque serait augmenté pour une durée d'administration du progestatif inférieure à 10 jours et que le risque n'est plus significatif au-delà de 10 jours. Par ailleurs, le risque diminue d'autant plus que la séquence progestative est longue.<sup>9</sup>

## Risque de cancer de l'ovaire

Ce cancer est, par ordre de fréquence, le cinquième cancer féminin et touche principalement les femmes âgées de plus de 45 ans. Son incidence est de 8,1 pour 100 000 femmes et le taux de mortalité par cancer de l'ovaire est de 4,6 pour 100 000 femmes.<sup>1</sup> Il y a peu de données dans l'essai WHI sur le risque de cancer de l'ovaire lié au THM. Dans l'essai WHI-1, les auteurs retrouvent une légère augmentation non statistiquement significative du risque de cancer de l'ovaire, mais le nombre de cas observés était très faible.

Une méta-analyse récente, regroupant 8 études de cohorte et 19 études cas-témoins, a analysé les liens entre THM et risque de cancer de l'ovaire.<sup>10</sup> Les auteurs ont trouvé une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire sous THM, avec un risque relatif de l'ordre de 1,2, le risque étant plus important en cas d'estrogénothérapie seule que sous THM combiné.

En 2009, une grande étude de cohorte danoise, incluant près d'un million de femmes en périménopause et ménopause âgées de 50 à 79 ans, a analysé le risque de cancer de l'ovaire en fonction des différents types de THM.<sup>11</sup> Dans cette étude, après un suivi moyen de 8 ans, 3 068 cancers de l'ovaire ont été observés, dont 2 681 tumeurs épithéliales. Les auteurs montrent une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire (RR = 1,38 ; IC à 95 % : 1,26-1,51) et plus particulièrement de cancer épithélial de l'ovaire (RR = 1,44 ; IC à 95 % : 1,30-1,58) chez les femmes utilisant un THM. Le risque diminue avec le délai depuis la dernière prise. En revanche, la durée d'utilisation du THM, le type (estrogénothérapie seule ou THM combiné), le schéma d'administration, la dose et la voie d'administration des estrogènes ou encore le type de progestatif ne semblent pas influencer le risque de cancer de l'ovaire. Cependant, ces résultats, issus d'études d'observation, restent limités du fait de certains biais inhérents à ce type d'études.

## Risque de cancer du côlon

Le cancer du côlon est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, et le risque de développer ce type de cancer augmente après la ménopause. L'incidence est de 24,5 cas pour 100 000 femmes et le taux de mortalité par cancer du côlon est de 8,9 pour 100 000 femmes en France en 2005.<sup>1</sup> Un rôle protecteur des hormones sexuelles a été évoqué dès 1969 devant l'observation d'une fréquence plus élevée de cancers du côlon chez les religieuses, c'est-à-dire chez des femmes nullipares. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une diminution du risque de cancer du côlon chez les femmes ménopausées prenant un THM.

Une méta-analyse publiée en 1999, regroupant 18 études d'observation, estime ce risque plus faible en cas de prise de THM (RR = 0,86 ; IC à 95 % : 0,74-0,86). Par ailleurs, il semble que l'administration continue du THM apporte un bénéfice supplémentaire, alors que la durée du traite-

ment ne semble pas avoir d'influence.<sup>12</sup> Les résultats de l'essai randomisé WHI-1 ont confirmé le rôle protecteur du THM combiné vis-à-vis du cancer du côlon. Si la localisation, le grade et le type histologique ne sont pas différents entre le groupe THM et le groupe placebo, le diagnostic de cancer du côlon est cependant fait à un stade plus avancé avec une fréquence plus importante de métastases ganglionnaires ou viscérales dans le groupe THM (76 % vs 49 % ; p = 0,004).<sup>13</sup> Enfin, il faut préciser qu'aucun effet protecteur n'a été mis en évidence en cas d'utilisation d'un THM à base d'estrogènes seuls.

## Conclusion

Les principales données publiées montrent un risque augmenté de cancer du sein et de l'ovaire sous THM estroprogestatif. Le surrisque de cancer du sein augmente avec la durée du traitement, mais pourrait varier en fonction du type de progestatif. Un THM combiné n'est pas associé à un risque augmenté de cancer de l'endomètre lorsque la séquence progestative est supérieure à 10 jours. Enfin, le THM semble avoir un effet protecteur vis-à-vis du cancer du côlon. En cas de syndrome climatérique, l'évaluation individuelle des facteurs de risque carcinologique est indispensable avant de poser l'indication d'un THM. Ce dernier doit alors être prescrit à la plus petite dose efficace, pour une durée la plus courte possible et à condition d'une surveillance clinique et paraclinique régulière et rigoureuse. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Pub* 2008;56:159-75.
2. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects on conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-56.
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
6. Flesh-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E, et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal therapy. *Int J Cancer* 2008;123:933-41.
7. Grady D, Gebretsadik T, Ernster V, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
8. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.
9. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:139.e1-e7.
10. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641-51.
11. Mørch LS, Lokkegaard E, Andersen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
12. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
13. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.

## ALTERNATIVES

# Quel traitement en cas d'ostéoporose chez les femmes ayant une contre-indication au THM ?

**Florence Trémollières**

Centre de ménopause, hôpital Paule-de-Viguier,  
31059 Toulouse Cedex 9.  
tremollieres.f@chu-toulouse.fr

**C'**est en début de ménopause (globalement dans les premières années postménopausiques) que l'utilisation du traitement hormonal de la ménopause (THM) garde une place de première intention pour la prévention du risque d'ostéoporose. C'est en effet à ce moment que le THM apparaît le plus adapté, le plus utile pour la femme et potentiellement le moins à risque (v. encadré). Néanmoins, un certain nombre de femmes présentent des contre-indications absolues, ce qui conduit à s'orienter vers une autre alternative de traitement.

C'est uniquement dans le cadre du début de la phase postménopausique que nous envisagerons les alternatives au THM pour la prévention de l'ostéoporose. La stratégie n'est pas la même chez des femmes plus âgées (la question se pose moins dans la mesure où le THM n'est plus utilisé pour la prévention du risque fracturaire). Nous n'aborderons pas le téraparatide (qui augmente la formation ostéoblastique), dont l'indication est limitée par la présence d'au moins deux fractures vertébrales, ce qui est rarement le cas chez la femme en début de ménopause, ni le dénosumab, première biothérapie de l'ostéoporose au puissant effet antiostéoclastique, pas encore disponible.

**L'ostéoporose est une maladie chronique** qui nécessite, chez les femmes les plus à risque, une prise en charge au long cours. Celle-ci vise avant tout à diminuer le risque fracturaire, dont les déterminants

sont multiples, et qui n'est pas uniquement fondé sur la seule valeur de la densité minérale osseuse. Différents facteurs de risque ont été associés à une augmentation du risque fracturaire indépendamment du niveau de la densité osseuse (antécédent personnel de fracture, antécédent au 1<sup>er</sup> degré de fracture du col du fémur, corticothérapie...). Parmi ces facteurs, l'âge est celui qui a un « poids » prépondérant. De fait, en début de ménopause et chez la grande majorité des femmes, le risque fracturaire à 10 ans (qui est actuellement la durée maximale d'évaluation du risque) est relativement limité et largement inférieur à celui de femmes de même statut osseux mais de plus de 65 ans. Néanmoins, le début de la phase postménopausique est caractérisé par une augmentation du remodelage osseux qui accélère la perte osseuse et les anomalies structurales du tissu osseux, et il est probable qu'à plus long terme le risque fracturaire est d'autant plus marqué que la densité osseuse de départ est basse et la perte osseuse postménopausique élevée. La prise en charge du risque fracturaire en début de ménopause vise donc plus à prévenir la perte osseuse postménopausique qu'à diminuer un risque fracturaire souvent peu marqué à cet âge.

**L'efficacité antifracturaire des traitements disponibles** (hors THM) n'a été réellement validée que chez des femmes âgées (plus de 65 ans), à haut risque de fracture, du fait d'une ostéoporose à l'examen densitométrique et très souvent d'antécédents de fractures par fragilité, notamment vertébrales. La logique de leur utilisation dans une stratégie de préven-

tion primaire, chez une femme en début de ménopause à risque modéré ou faiblement élevé et n'ayant jamais eu de fracture, est ainsi loin d'être étayée. Du reste, les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé<sup>1</sup> ne préconisent, chez la femme de 50 à 60 ans, la mise en route d'un traitement médicamenteux qu'en cas de T-score densitométrique inférieur à - 3 ou à - 2,5, sous réserve de son association avec au moins un facteur de risque clinique de fracture.

**Tous les traitements actuels n'ont qu'une action « suspensive ».** Ils permettent au mieux de réduire l'incidence fracturaire d'environ 50 %, <sup>2-7</sup> notamment aux vertèbres, mais ils n'annulent pas la maladie. Leur arrêt s'accompagne à court ou moyen terme d'une reprise évolutive de la perte osseuse.

**L'éviction des facteurs de risque** (tabac, excès d'alcool), une alimentation équilibrée comportant des apports suffisants en calcium, la prévention de l'insuffisance en vitamine D et la promotion d'une activité physique en charge régulière doivent être conseillées chez toutes les femmes ménopausées. Chez les femmes à risque élevé de fracture, ces mesures sont le socle indispensable à toute prise en charge médicamenteuse.

**L'évaluation du risque fracturaire** est dans tous les cas l'étape essentielle de la mise en route d'un traitement de prévention. De mieux en mieux codifiée,<sup>8</sup> elle repose sur la mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie biphotonique (DXA), couplée à la recherche de facteurs de risque de fracture. Parmi ces facteurs, un antécédent personnel de

fracture par fragilité constitue le facteur déterminant majeur du risque fracturaire ultérieur chez une femme en début de ménopause, au-delà même de la valeur de la densité minérale osseuse (sous réserve d'un T-score < -1).

### Options de prévention du risque fracturaire

#### Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

Il s'agit d'une classe de médicaments qui, selon les tissus, ont des effets soit de

type agoniste (os, métabolisme des lipoprotéines), soit de type antagoniste (sein, utérus) de celui des estrogènes.

À ce jour, le raloxifène est le seul représentant de cette classe thérapeutique pour la prévention et le traitement du risque fracturaire. D'autres (bazodoxifène, lasofoxifène) ont également démontré leur efficacité antifracturaire, mais ne sont toujours pas disponibles.

Le raloxifène a une action antiostéoclastique comparable à celle des estrogènes, et son efficacité en prévention de la perte osseuse chez des femmes récem-

ment ménopausées est validée.<sup>9</sup> L'étude MORE<sup>2</sup> a confirmé son efficacité en prévention des fractures vertébrales. En revanche, le raloxifène n'a pas montré d'efficacité vis-à-vis de la fracture du col du fémur, ce qui n'est pas, habituellement, un élément limitant à son utilisation en début de ménopause (comme pour d'autres médicaments), puisque ce type de fracture ne survient que rarement avant 75 ans.

Par ailleurs, il a un effet préventif du risque de cancer du sein à récepteurs estrogéniques positifs.<sup>10</sup>

## Bénéfices et risques du THM pour la prévention de l'ostéoporose

Les estrogènes exercent un frein physiologique sur l'ostéoclastogenèse avec, lors des états de carence, activation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité. Il en résulte une augmentation globale du remodelage osseux lié au couplage physiologique entre les activités cellulaires des ostéoclastes et des ostéoblastes. Cette augmentation a pour conséquence directe une perte minérale osseuse et des altérations de la microarchitecture osseuse dès les dernières années de la périménopause,<sup>1-3</sup> pour ne s'atténuer qu'à distance de la ménopause. Elles sont plus marquées au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres, extrémité inférieure du radius) qui est le plus sensible aux variations hormonales du début de la ménopause.

L'hyperremodelage osseux entraîne des modifications de la microarchitecture osseuse avec désorganisation des travées osseuses et augmentation de leur risque de rupture. Cet hyperremodelage osseux est un

facteur clé du déterminisme fracturaire. Au plan histologique, différents travaux ont souligné l'augmentation de la fréquence d'activation dès le début de la phase postménopausique, avec pratiquement un doublement des valeurs à 12 mois.<sup>2,3</sup> L'analyse comparative de l'architecture trabéculaire à 12 mois d'intervalle chez des femmes en début de ménopause a montré, parallèlement à la diminution de la densité volumétrique, une augmentation significative des paramètres d'érosion trabéculaire et une diminution de l'épaisseur des travées osseuses qui sont totalement prévenues par l'utilisation du traitement hormonal de ménopause (THM).<sup>3</sup>

C'est donc en début de ménopause que les estrogènes paraissent le plus adaptés pour prévenir la perte osseuse et les modifications de la microarchitecture osseuse qui font le lit de la maladie ostéoporotique chez les femmes les plus à risque. Leur efficacité préventive dans cette situation a largement été démontrée.<sup>4</sup>

De plus, le THM est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité antifracturaire en début de ménopause, même chez des femmes à faible risque osseux. Même si l'incidence des fractures ostéoporotiques est faible dans la première décennie postménopausique, l'étude *Women's Health Initiative* (WHI)<sup>5,6</sup> a permis de confirmer de manière irréfutable cette efficacité, et cela pour tous les types de fractures par fragilité. La réduction du risque fracturaire (toutes fractures confondues) est de 24 % (risque relatif [RR] = 0,76; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,69-0,83). En termes de risque absolu, l'épargne fracturaire est de 47 fractures pour 10 000 femmes traitées par an. Ce bénéfice est particulièrement net pour les fractures du poignet (18 fractures en moins/10 000 femmes/an) qui représentaient l'événement fracturaire le plus fréquemment observé (189 fractures dans le groupe THM, 245 dans le groupe placebo). Ce résultat est intéressant, car la fracture du poignet représente

la fracture « sentinelle » dans l'évolution de l'ostéoporose. La diminution de son incidence est un marqueur d'efficacité du traitement hormonal pour une prévention plus large du risque d'ostéoporose. La réduction fracturaire était également significative pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (5 fractures en moins/10 000 femmes/an), ainsi que pour les tassements vertébraux symptomatiques (6 fractures en moins/10 000 femmes/an). De plus, et contrairement aux grands essais de l'ostéoporose, aucune radiographie vertébrale n'a été réalisée de manière systématique dans l'essai WHI. On peut donc se demander si l'efficacité réelle du traitement dans la prévention des fractures vertébrales n'a pas été sous-estimée, plus de deux tiers des tassements vertébraux étant cliniquement asymptomatiques. D'autant plus que la population incluse était à faible risque d'ostéoporose. L'incidence fracturaire était, en fonction des sites osseux, 10 à 15 fois plus faible que dans les essais de prévention de l'ostéoporose par les bisphosphonates ou les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes. Les femmes qui avaient

Cette multiplicité des cibles d'action tissulaires fait que le raloxifène semble représenter, en première intention, une alternative au THM pour la prévention de l'ostéoporose, notamment chez les femmes ayant des contre-indications relatives au plan mammaire ou endométrial (mastopathie fibrokystique, antécédents familiaux de cancer du sein, fibrome, endométriose...).

En revanche, son utilisation est limitée chez les femmes symptomatiques, et il est contre-indiqué, comme les estrogènes, en cas de cancer du sein récent

(considéré non guéri) et en cas d'antécédent de thrombophlébite veineuse profonde ou de pathologie thrombotique artérielle.

## Les bisphosphonates

Ces analogues structuraux du pyrophosphate, caractérisés par leur forte affinité osseuse, diminuent la résorption et le remodelage osseux par différents mécanismes. Une fois incorporés à l'os, leur demi-vie osseuse est longue, de 7 à 10 ans selon les médicaments, ce qui permet un mode d'administration intermit-

tent et, pour certains, un effet rémanent à l'arrêt du traitement.

Leur tropisme osseux exclusif en fait des médicaments de choix chez les femmes ayant des contre-indications absolues au THM, notamment au plan mammaire ou vasculaire.

Le choix de tel ou tel médicament est une question d'habitude ou fonction de la voie d'administration à privilégier. En effet, l'efficacité de tous les bisphosphonates en prévention de la fracture vertébrale est démontrée pour des durées de traitement de 3 à 4 ans et apparaît comparable, avec une

des antécédents fracturaires récents et/ou la notion d'un niveau de densité minérale osseuse déjà abaissée avaient été exclues de l'essai. Seules 10 à 12 % des femmes évaluées par ostéodensitométrie (DXA) avaient un T-score inférieur à -2,5, malgré un âge moyen de 63 ans, ce qu'il faut avant tout rapprocher du fort pourcentage de surcharge pondérale et d'obésité de la population. Différentes données étayaient le fait que le statut osseux pourrait être un marqueur du risque de santé plus global de la femme ménopausée. Ainsi, une femme ayant une ostéoporose est également à plus haut risque cardiovasculaire, notamment coronarien. Il existe, en revanche, une relation inverse entre le risque de cancer du sein et le niveau de la densité osseuse. Le risque de cancer du sein serait ainsi plus faible chez les femmes ostéoporotiques que chez les femmes ayant une densité osseuse élevée. En ce sens, lorsque la population de l'essai WHI a été subdivisée en 3 classes en fonction de leur niveau de risque fracturaire (faible, intermédiaire ou élevé), l'indice global\* n'était plus que de 1,03 (IC à 95 % : 0,88-1,24) chez les femmes classées dans la catégorie

de risque fracturaire le plus élevé (les plus ostéoporotiques), ce qui est non significatif et au pire représente une situation neutre (contre un indice significativement augmenté, de 1,15 [IC à 95 % : 1,03-1,28] pour la population WHI prise dans son ensemble).<sup>5</sup> On ne peut donc pas exclure la possibilité que la balance bénéfices-risques du THM ait été plus favorable si seules les femmes réellement à haut risque d'ostéoporose avaient été traitées (du fait à la fois d'un bénéfice osseux plus marqué et d'une incidence du cancer mammaire moindre).

De plus, c'est certainement en début de ménopause que cette balance bénéfices-risques du THM est la plus favorable, notamment en optimisant le choix du « bon moment » (notion de fenêtre d'intervention) et du « bon traitement » avec un moindre risque de cancer du sein associé au THM basé sur les hormones naturelles (17-bêta-estradiol et progestérone naturelle ou dydrogestérone).<sup>6</sup>

### En synthèse

C'est en début de phase postménopausique que le THM paraît le plus adapté pour prévenir la perte minérale, au plan quantitatif,

et surtout au plan qualitatif, les altérations irréversibles de la microarchitecture osseuse. Son efficacité antifracturaire est largement établie, de manière indépendante du niveau de la densité osseuse (même chez les femmes à faible risque osseux). Le début de la phase postménopausique est la période où la balance bénéfices-risques du THM est la plus favorable. La stratégie de prévention de l'ostéoporose ne doit plus désormais s'envisager comme reposant sur un seul médicament prescrit « à vie ». Il faut envisager un traitement fondé sur plusieurs séquences thérapeutiques, chacune d'entre elles étant chaque fois la mieux adaptée à la situation clinique et au niveau du risque osseux, souvent conditionnés par l'âge de la femme. Dans cette optique, il paraît logique de proposer le THM en première intention pour une durée de 5 à 7 ans, avec un relais ultérieur par une autre option (raloxifène, bisphosphonates, ranélate de strontium) définie en fonction de la situation clinique.<sup>7</sup> •

\* L'indice global est un marqueur d'évaluation de la balance risque/bénéfice du THM pour l'étude WHI.

## RÉFÉRENCES

1. Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Étude longitudinale des effets de la ménopause sur la perte osseuse en début de ménopause. *Presse Med* 1994;23:1069-73.
2. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007;41:111-6.
3. Wehrli FW, Ladinsky GA, Jones C, et al. In vivo magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol. *J Bone Miner Res* 2008;23:730-40.
4. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-39.
5. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
6. Anderson G, Limacher M, Assaf A, et al. The Women's Health Initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
7. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results of the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
8. Trémollières F, Pouillès JM, Ribot C. Proposition d'une stratégie de prévention du risque fracturaire en début de ménopause. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:50-6.

diminution de l'ordre de 50 % de l'incidence fracturaire.<sup>3,6</sup> Nous ne disposons néanmoins d'aucune étude comparative directe ayant pour objectif la réduction de l'incidence fracturaire. Pour la prévention du risque de fracture périphérique, et notamment du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, seul le zolédronate a montré une efficacité indiscutable.<sup>6</sup> Néanmoins, chez une femme jeune (comme pour le raloxifène), cet argument est rarement à la base du choix thérapeutique.

Leur tolérance clinique est généralement bonne. Leur utilisation par voie orale peut être limitée par la possibilité d'une intolérance gastro-œsophagienne. Les très rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont essentiellement le fait de patientes traitées pour cancer du sein ou myélome par de fortes doses de bisphosphonates par voie intraveineuse. Dans une situation de cancer, un bilan dentaire préalable est recommandé, surtout en cas d'utilisation d'une voie parentérale.

### Le ranélate de strontium

Ce sel divalent de l'acide ranélique contenant deux atomes de strontium se fixe sur le cristal d'hydroxyapatite où il se substitue à un atome de calcium tous les 10 atomes environ. Du fait de son poids atomique plus élevé que celui du calcium, il induit obligatoirement une majoration artéfactuelle de la densité minérale osseuse qui interfère avec l'interprétation de la réponse au traitement. Ses mécanis-

mes d'action restent mal connus, et l'hypothèse d'un découplage de la formation et de la résorption osseuse n'est pas étayée avec certitude, du fait de l'absence de modifications significatives des marqueurs biologiques sous traitement. Il n'est donc pas certain qu'en début de ménopause, lorsqu'il existe un hypermodelage osseux, le ranélate de strontium permette de freiner la perte osseuse de manière optimale. Son efficacité pour réduire l'incidence des fractures vertébrales<sup>7</sup> apparaît relativement comparable à celle des bisphosphonates, tout en ayant été démontrée essentiellement chez les femmes à haut risque fracturaire.

En théorie, ses effets osseux exclusifs en font, comme pour les bisphosphonates, une alternative au THM en cas de contre-indication absolue, notamment au plan mammaire ou vasculaire (avec une limite potentielle sur le plan veineux du fait d'une augmentation mal explicitée du risque de thrombose veineuse). Néanmoins et contrairement aux bisphosphonates, le ranélate de strontium n'a pas été validé dans certaines situations de contre-indications du THM, notamment en cas de cancer du sein traité par inhibiteur de l'aromatase. Quelques rares cas de syndrome d'hypermensibilité (ou syndrome DRESS) ont été rapportés, et l'apparition en début de traitement d'une éruption généralisée associée à une fièvre doit conduire à son arrêt et à un avis spécialisé.

### Conclusion

Au total, les bisphosphonates sont la classe thérapeutique de choix en cas de contre-indication absolue au THM (cancers estrogéno-dépendants, pathologie vasculaire...).

Ils doivent néanmoins être réservés aux femmes à risque fracturaire élevé, notamment celles qui ont une pathologie ou qui reçoivent un traitement ayant un impact osseux délétère. Du fait de la persistance d'incertitudes sur leurs effets osseux à long terme (risque « d'os gelé »), la durée d'utilisation recommandée est de l'ordre de 5 ans.<sup>11</sup> Ainsi, et même si ces fractures représentent moins de 1 % des fractures du fémur, une augmentation de fractures « atypiques » de la diaphyse fémorale a été rapportée avec l'utilisation prolongée des bisphosphonates.<sup>12</sup> Leur prolongation éventuelle au-delà de cette période doit être discutée à l'échelle individuelle sur la base d'une réévaluation du risque de fracture ; cette stratégie n'est validée à ce jour par aucune étude d'effet antifracturaire. Par ailleurs, certains bisphosphonates (alendronate, zolédronate) ont un effet rémanent prolongé qui permet d'espérer la persistance d'un effet préventif, même après l'arrêt du traitement. •

L'auteur déclare collaborer ou avoir collaboré avec Amgen/GSK, Bayer Schering Pharma, Codépharma, Daiichi, Sankyo, Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre Santé et Solvay Pharma pour des conférences, du consulting ou des crédits de recherche clinique.

### RÉFÉRENCES

1. Afssaps. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique (actualisation, janvier 2006). <http://agmed.sante.gouv.fr>
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifène. Results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999;282:637-45.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risédronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risédronate Therapy (VERT) study group. JAMA 1999;282:1344-52.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial research group. Lancet 1996;348:1535-41.
5. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.
6. Black DM, Delmas PD, Eastel R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
7. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos 2008;19:1395-408.
9. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifène on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641-7.
10. Cummings SR, Eckert S, Krueger Ka, et al. The effect of raloxifène on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifène evaluation. JAMA 1999;281:2189-97.
11. Briot K, Trémollières F, Thomas T, Roux C. Comité scientifique du GRIO. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? Joint Bone Spine 2007;74:24-31.
12. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. J Bone Miner Res 2010, sept 2 Epub;in press.

# Risques cognitifs liés au THM

## Philippe Bouchard

Endocrinologie, pôle gynécologie-endocrinologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 Paris. philippe.bouchard@sat.aphp.fr

La grande inconnue des retombées potentielles du traitement hormonal de la ménopause (THM) concerne ses éventuels effets cognitifs, en particulier son impact sur le risque de déclin neurocognitif chez les femmes dépourvues d'estrogènes, notamment le risque de maladie d'Alzheimer.<sup>1</sup> Les données expérimentales rendent plausible un effet bénéfique d'un tel traitement prescrit dès l'arrêt des règles. Toutefois, les résultats des grandes études « historiques » ne montrent pas d'arguments probants en faveur d'un effet bénéfique. Nous sommes confrontés à un paradoxe : les données de la recherche fondamentale suggèrent que les estrogènes exercent des effets positifs sur les neurones, leur environnement cellulaire, la neurotransmission, la réparation neuronale, et sur la prévention des lésions de dégénérescence ; la progestérone et ses dérivés exercent également des effets sur le système nerveux, et en particulier sur la myélinisation, dont l'impact clinique est en cours d'évaluation ;<sup>2</sup> *a contrario*, les études cliniques récentes montrent peu d'effets positifs, voire des effets délétères.

Une des explications à ce paradoxe est peut-être celui du contexte du traitement, surtout de l'âge de la femme et de ses facteurs de risque. Le risque d'accident vasculaire et de lésions

dégénératives s'accroissant de manière significative avec l'âge, il n'est pas possible de comparer le risque de ces événements chez une femme de moins de 50 ans, chez une femme de 50 ans récemment ménopausée, et chez une femme plus âgée, de plus de 65 ans ou porteuse de facteurs de risque. Un dernier facteur, encore mal exploré, est celui de la voie d'administration. Il est possible si ce n'est vraisemblable que la voie transdermique d'administration des estrogènes n'expose pas au même risque, notamment d'accident vasculaire, que la voie orale.

### THM : état des lieux

Le consensus récent de la société américaine d'endocrinologie sur le traitement hormonal de la ménopause<sup>3</sup> suggère les faits suivants.

#### Niveau d'évidence élevé

– Le traitement estrogénique, ou la tibolone, aux doses classiques par voie orale augmente d'un tiers le risque d'accident vasculaire cérébral chez des femmes « normales » (niveau d'évidence A).

– Le traitement hormonal ne réduit pas le risque d'accident vasculaire cérébral, notamment chez les femmes ayant une maladie vasculaire préexistante (niveau d'évidence A).

– Le traitement hormonal administré après 60 ans n'améliore pas la mémoire (niveau d'évidence A).

– Le traitement hormonal, estrogénique, estroprogestatif ou tibolone, réduit la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur, y compris à dose plus faible (niveau d'évidence A).

#### Niveau d'évidence plus faible

– Le traitement hormonal améliore la qualité de vie, essentiellement grâce à la diminution des symptômes, la qualité du sommeil, et éventuellement l'humeur. Le rôle des estrogènes,

indépendant de l'effet sur les symptômes du climatère, demeure hypothétique.

– Le THM, administré dès la ménopause, améliore la mémoire exécutive, mais la durée de cet effet est probablement limité dans le temps. Administré plus tard, le traitement semble peu ou pas efficace sur la cognition.

– Le THM administré après 65 ans expose à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral ou de démence (niveau d'évidence D).

### Effet sur les troubles vasomoteurs, et sur la thermorégulation centrale

Le mécanisme des bouffées de chaleur est neurologique et fait intervenir le rôle de la déprivation estrogénique sur les centres de la thermorégulation situés au niveau de l'hypothalamus. Le mécanisme biologique implique le rôle des teneurs locales en sérotonine et en noradrénaline. Les estrogènes réduisent le nombre de bouffées de chaleur de 75 %, et leur sévérité de 87 %.<sup>3</sup> L'addition d'un progestatif ne semble rien changer à l'efficacité. Toutes les études montrent cependant un fort effet des placebos, rendant illusoire l'interprétation des études non contrôlées. Les autres traitements sont moins efficaces, et doivent être réservés aux femmes chez qui les estrogènes sont contre-indiqués. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline semblent intéressants (desvenlafaxine, citalopram, gabapentine...).

### Risque d'accident vasculaire cérébral

Les femmes sont plus à risque d'accident vasculaire cérébral que les hommes, mais elles sont exposées

plus tard dans la vie. Un âge précoce ou prématuré de ménopause expose à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral.<sup>4</sup> Le mécanisme de ce risque fait intervenir un effet des estrogènes sur l'endothélium vasculaire, sur la coagulation, les lipoprotéines et l'inflammation.

Dans l'essai WHI,<sup>5,6</sup> chez des femmes de 50 à 79 ans, le traitement hormonal augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique d'un tiers, avec ou sans progestatif associé (risque relatif [RR] = 1,31 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,13-1,47), avec un risque absolu de 4,5 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées pendant 5 ans. Ce risque diminue après l'arrêt du traitement. Le traitement ne réduit pas le risque chez les femmes à risque vasculaire connu, et préalable au traitement.

L'ensemble des publications ont confirmé ces résultats, une méta-analyse de 28 études suggère ainsi une augmentation de 29 % du risque avec le traitement hormonal.<sup>7</sup> Il n'existe pas de différence entre l'estradiol oral et les estrogènes conjugués équins.

Quel est le rôle de la voie d'administration ? La voie transdermique est-elle moins à risque que la voie orale ? Le traitement est-il mieux toléré s'il est proposé immédiatement après la ménopause ? Aucune différence n'a été observée dans l'essai WHI ou dans la NHS. Il est cependant établi que le risque d'accident vasculaire cérébral augmente avec l'âge, et que chez les femmes de 50 à 59 ans le risque est de 1 pour 1 000 femmes traitées pendant 5 ans, et de 4,5 après 60 ans. De plus, les faibles doses semblent associées à un risque moindre dans la NHS.<sup>3</sup> Une étude a montré récemment que, chez l'homme âgé, les androgènes administrés en gel transdermique augmentaient le risque cardiovasculaire aux doses les plus élevées.<sup>8</sup>

►►

■ L'auteur tient à remercier les chercheurs qui ont participé à l'élaboration d'un grand projet scientifique, en attente de financement, sur « Estrogènes et cognition » : B. Desgranges, M. Laisney, F. Eustache (Inserm, Caen), ainsi que les professeurs et docteurs E.E. Baulieu, L. Cohen, J.-F. Savouret, T. Simon, S. Lhéricy, et L. Hertz Pannier.

## Risques cognitifs liés au THM (suite)

## ►►► Effets cognitifs

Le vieillissement normal semble associé à une diminution modérée de certaines aptitudes cognitives. Ces modifications sont sans commune mesure avec les modifications majeures observées dans les situations de démence. Le rôle des estrogènes est attesté par des études pratiquées chez des femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée, non traitée : chez ces femmes, il existe une augmentation du risque de déclin cognitif et de maladie neurologique telle que la maladie de Parkinson.<sup>4</sup>

## Fonctions cognitives et ménopause

Les plaintes concernant les fonctions cognitives et, plus particulièrement, la mémoire augmentent au moment de la péri-ménopause et de la ménopause : 60 % des femmes estiment avoir des pertes de mémoire à la ménopause, mais peu d'entre elles les évaluent comme sérieuses.<sup>9</sup> Les estimations diffèrent compte tenu de l'hétérogénéité des cohortes, des méthodes... La diminution des estrogènes à cette période de la vie pourrait être l'une des causes de ce déclin mnésique. Les études ayant montré un effet sur le fonctionnement cognitif sont en faveur d'un effet des estrogènes sur la mémoire. Une étude rapporte que la mémoire verbale, évaluée avec le *California Verbal Learning Test*, décline avec l'âge chez les hommes jeunes mais pas chez les femmes jeunes, alors que les sujets âgés ont un déclin quel que soit leur sexe.<sup>10</sup> Ces résultats s'accordent avec les données de neuro-imagerie indiquant une atrophie hippocampique associée à l'âge chez les hommes jeunes mais pas chez les femmes jeunes. Enfin, d'autres études ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux d'estradiol sanguin et les performances de mémoire verbale.

## Fonctions cognitives et THM

La plupart des études ne suggèrent pas de modifications majeures de la mémoire ou de la cognition.<sup>11-13</sup> Chez des femmes ménopausées, un traitement de 4 mois par estrogène conjugué équin et acétate de médroxy-progestérone n'a pas d'effet cognitif, par comparaison au placebo.<sup>14</sup> Les études pratiquées chez des femmes ayant un déclin cognitif ont montré un ralentissement du déclin, ou pas d'effet, ou une aggravation.

Chez les femmes de 60 ans et plus, l'étude *WHI Memory Study (WHIMS)* a montré une absence d'effets ou une aptitude cognitive plus faible, notamment de la mémoire non verbale, chez les femmes traitées.<sup>15</sup> Une réduction du volume de l'hippocampe a été également rapportée.

La plupart des études récentes sont de courte durée et n'ont pas montré d'effets significatifs.

Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, apparemment plus fréquemment observée chez la femme, les résultats sont contrastés et globalement négatifs : le traitement n'a pas ou peu d'impact. L'étude *WHIMS* montre même plus de maladie d'Alzheimer dans le groupe traité (RR = 2,05 ; IC à 95 % : 1,21-3,48).

D'autres études montrent une réduction du risque (études *Leisure World*, *Northern Manhattan*, *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, *Cache County Study*). Les méta-analyses montrent une réduction du risque d'un tiers !<sup>3</sup> Des confirmations sont évidemment nécessaires...

## Conclusion

Les arguments en faveur d'un rôle bénéfique des estrogènes sur la cognition et le vieillissement cérébral sont multiples : études animales sur les effets neurotrophiques des estrogènes et sur leur capacité à réduire le temps de récupération

après une agression neuronale, études animales sur les effets délétères de la carence hormonale estrogénique sur le comportement et les processus neurodégénératifs. À ces éléments s'ajoutent de nombreuses études sur les effets neuroprotecteurs des dérivés de la progestérone, notamment par l'intermédiaire de leur action sur l'environnement cellulaire impliqué dans le fonctionnement neuronal.

À ces éléments expérimentaux s'ajoutent des données cliniques humaines en faveur d'un rôle néfaste de la carence estrogénique sur le risque neurocognitif. Non seulement le risque de maladie d'Alzheimer est plus de 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme, mais il a été montré que les femmes ovariectomisées jeunes et n'ayant pas de traitement de substitution avaient un risque accru de détérioration cognitive et de maladies neurologiques, en particulier la maladie de Parkinson.<sup>16</sup>

Enfin, il semble (cela a été montré chez l'animal) que le moment de la substitution hormonale est crucial : tout intervalle libre entre le moment où la carence s'installe et l'administration d'un traitement diminuerait son efficacité.

Paradoxalement, les études cliniques ne montrent pas de résultats probants indiscutables. Des études contrôlées dans des cohortes bien sélectionnées, prenant le traitement pour une ménopause symptomatique, dans le contexte des recommandations des agences du médicament, sont absolument nécessaires. Elles seules pourront répondre à la question de l'efficacité du traitement hormonal sur le déclin cognitif, un enjeu extraordinaire, à un moment où l'espérance de vie ne fait qu'augmenter. •

L'auteur déclare avoir des liens durables ou permanents avec Pfizer, Pierre Fabre, Pantarhei, HRA Pharma, et participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour HRA Pharma.

## RÉFÉRENCES

1. Bouchard P, Roux C, Sitruk Ware R. Réévaluation des modalités et de la place du traitement hormonal de la ménopause. In : Hormones Santé Publique et Environnement. (Milgrom E, Baulieu EE). Les Ulis : EDP Sciences, 2008;69-99.
2. Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A, et al. Perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007;28:387-439.
3. Santen RJ, Allred DC, Adrain SP, et al. Postmenopausal hormone therapy an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66.
4. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-83.
5. Wassaehtel-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
6. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34.
7. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342.
8. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.
9. Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:351-62.
10. Kramer JH, Yaffe K, Lengenfelder J, Delis, DC. Age and gender interactions on verbal memory performance. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:97-102.
11. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogenexposures and memory at midlife: a population based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-71.
12. Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007;14:425-31.
13. Luetters C, Huang MH, Seeman T, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and FSH hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health* 2007;16:331-44.
14. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;63:1322-30.
15. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the WHI Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
16. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70(3):200-9.